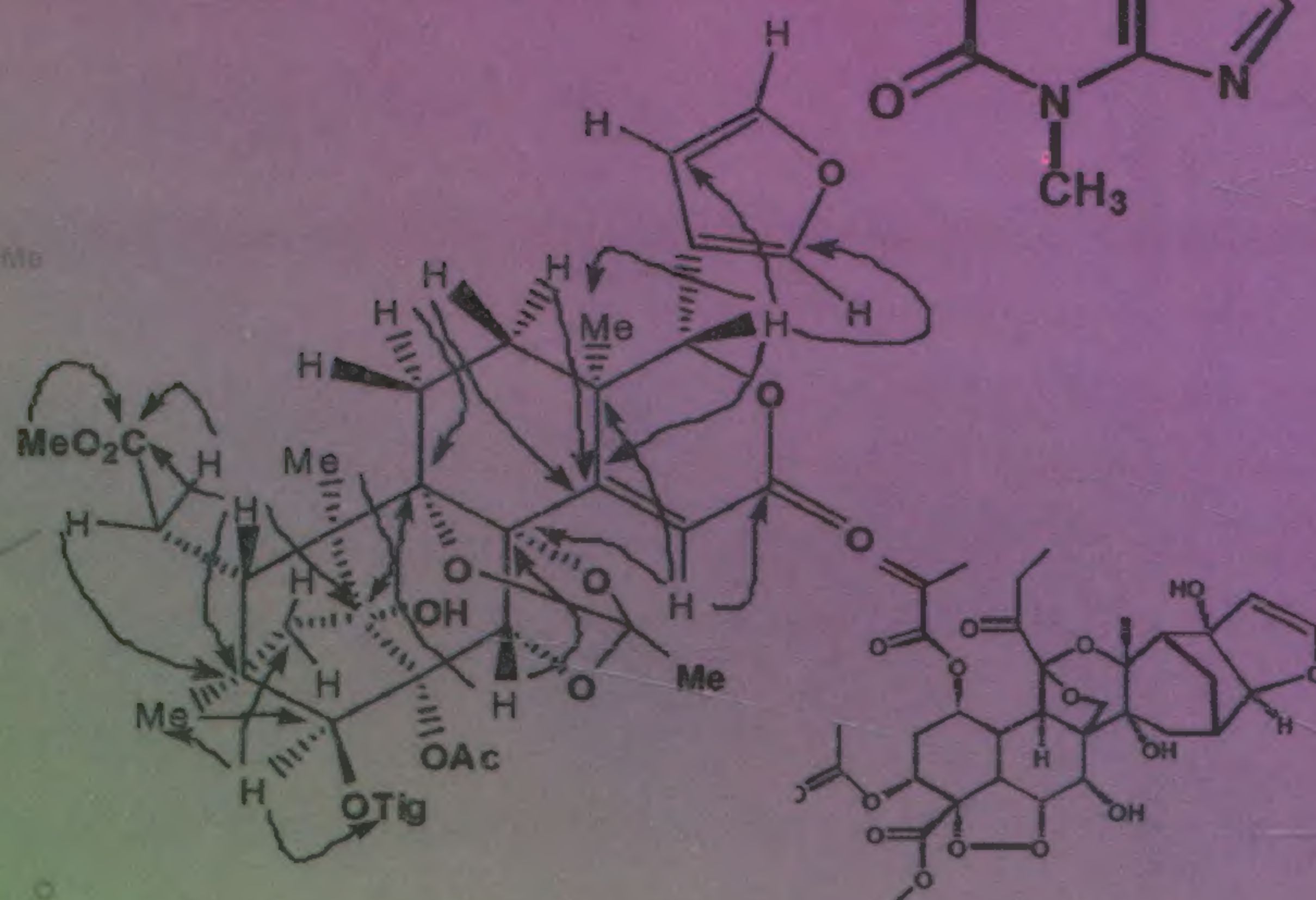
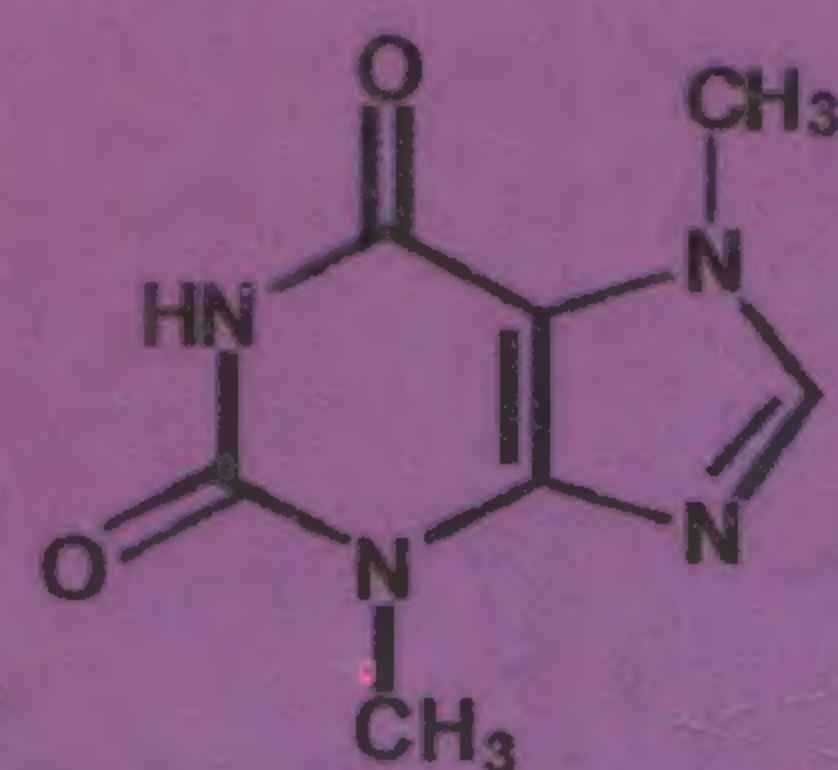
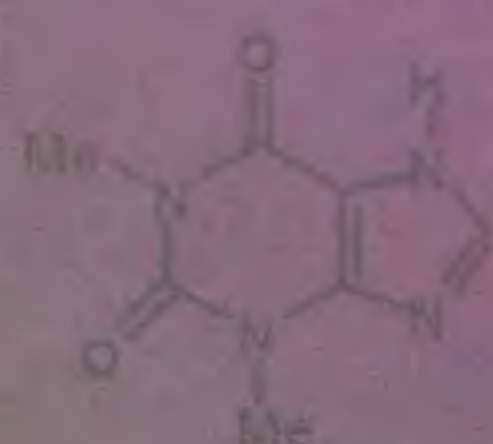


المنتجات الطبيعية النباتية

Plant Natural Product



الأستاذ الدكتور

سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل

جامعة الإسكندرية



المنتجات الطبيعية النباتية

Plant Natural Products

المنتجات الطبيعية النباتية

(الكيمياء الإستخلاص والتنقية- التعرف الإستخدام)

Plant Natural Products

(Chemistry-Extraction and Purification-Structure
Determination-Use)

الأستاذ الدكتور

سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات

كيمياء المنتجات الطبيعية

كلية الزراعة - جامعة الإسكندرية





اسم الكتاب: المنتجات الطبيعية النباتية

المؤلف: اد/ سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل

الطبعة الاولى:

2014

رقم الايداع: ٢٠١٣/٧٥٦٦

الترقيم الدولي: ١ - ١٨٠ - ٣٩٣ - ٩٧٧ - ٩٧٨

الفهرسة: : المنتجات الطبيعية النباتية عبد الجليل . سمير عبد العظيم محمد

بستان المعرفة ٢٠١٤

٤١٨ ص ١٧.٥ * ٢٥

تدمك : ١ - ١٨٠ - ٣٩٣ - ٩٧٧ - ٩٧٨

أ- العنوان-

ديونى: ٥٤٣.

الناشر

مكتبة بستان المعرفة

ج. م. ع - كفر الدوار - الحدائق - ش سور المصنع

أمام أبراج الحلوانى

☎ : ٠٤٥/٢٢٠٢٦٢٩

الإسكندرية ٠١٢٢١١٥١٢٣٧

E-mail: bostan_elma3rafa@yahoo.com

الطباعة و التجهيزات الفنية:

دار الجامعيين لطباعة والتجليد الإسكندرية

جميع حقوق النشر محفوظة للناشر

ولا يجوز طبع أو نشر أو تصوير أو إنتاج هذا المصنف أو
أى جزء منه بأية صورة من الصور

بدون تصريح كتابى مسبق ومن يخالف ذلك يتعرض للمسائلة
القانونية المنصوص عليها فى القانون المصرى

إهداء

إلى والدى الحنون رحمة الله عليه

إلى والدتى الغالية متعها الله بالصحة

إلى زوجتى الحبيبة الدكتورة منى منصور جبريل

إلى أولادى الأعزاء أسماء وإيمان وأحمد

تمهيد Preface

تنتج النباتات عدداً ضخماً من المركبات الطبيعية والتي تسمى المنتجات الثانوية، ولهذه المركبات أهمية كبيرة لتفاعل النباتات مع البيئة المحيطة بها، حيث أنها تحمي النباتات من المهاجمة بأكلات الأعشاب والكائنات الحية الدقيقة الممرضة للنبات، كما أنها تعمل على جذب الحشرات التي تساعد على تلقيح النبات ونشر بذور النباتات في الأماكن المختلفة، كما لهذه المركبات دور في منافسة النباتات الأخرى في النمو وجعل بعض النباتات سائدة ومنشرة في بعض المناطق دون الأخرى.

على مر العصور استخدم الإنسان المنتجات الطبيعية النباتية كمصدر للأدوية وكمواد مكسبة للطعموم والنكهات في الأطعمة والمشروبات وفي صناعة العطور، وكذلك في عمليات حفظ الأطعمة ومكافحة الآفات الطبية والزراعية، هذا إلى جانب العديد من الاستخدامات الأخرى.

في السنوات الأخيرة حدث تقدم سريع في فهم عمليات التخليق الحيوي للمركبات الطبيعية ومعرفة دور ووظيفة هذه المركبات داخل النبات وخارجه، كما حدث تقدم في مجالات الكيمياء والكروماتوجرافى والأجهزة الطيفية أو الأسبكتروسكوبى والبيولوجى وعلم بيئة النبات وعلم المحاصيل والعلوم المتعلقة بصحة الإنسان، التطور في هذه العلوم وغيرها كان له كبير الأثر على تقدم علوم كيمياء المنتجات الطبيعية وهذا أدى إلى عزل والتعرف على آلاف المركبات الجديدة ، وأضاف لها استخدامات جديدة ومتعددة ومتنوعة.

هناك العديد من الأسباب التي دعنتى إلى إعداد هذا الكتاب ، ومنها على سبيل المثال أن هناك نقص في المعلومات المتعلقة بكيمياء المنتجات

الطبيعية النباتية وسوء استخدام من الناحية الطبية، كما أن العديد من الشعوب حول العالم يتقون ويستخدمون المنتجات النباتية في الوقاية من الأمراض ومع ذلك لا يعرفون مدى خطورة الاستخدام غير المدروس لهذه المنتجات والآثار الجانبية لاستخدامها، وأيضاً العديد من النباتات ذات الأهمية الطبية تعطى مصدر جديد للأدوية والمبيدات ، وكما أن العديد من الأدوية والمبيدات التي تستخدم حالياً أصلها مستخرج من النبات، كما أن النباتات مصدر للسموم والأدوية والمخدرات لذا فهي ذات أهمية كبيرة لحياة الإنسان من الناحية الصحية والناحية الاجتماعية، النبات عادة ما يلهم الكيميائيين والبيولوجيين ويعطيهم معلومات هامة عن كيفية تخليق وتكسير المركبات الكيميائية والاستفادة منها لصالحه.

هذا الكتاب تم إعداده ليقدم للقارئ معلومات متكاملة حول المواضيع العديدة المتعلقة بكيمياء المنتجات الطبيعية النباتية، وتنقسم محتويات هذا الكتاب إلى تسعة أبواب، يشمل الباب الأول على مقدمة عامة عن المنتجات الطبيعية النباتية وبعض المصطلحات الهامة في هذا المجال ولماذا تنتج النباتات المركبات الثانوية وأمثلة لبعض المركبات الطبيعية النباتية التي لها استخدامات طبية وفي مكافحة الآفات. الباب الثاني يستعرض طرق ونظريات ودورات تخليق الأقسام المختلفة للمركبات الطبيعية داخل النبات. والأبواب من الثالث إلى السادس تغطي كيمياء وأقسام ووظيفة المركبات الطبيعية الرئيسية وهي التربينات والقلويدات والبوليكيتيدات والفينيل بروبانيدات. الباب السابع يعرض طرق إختيار النباتات للبحث عن مركبات جديدة واعدة وطرق إعداد العينات النباتية للإستخلاص وطرق الإستخلاص المختلفة للعينات النباتية. أما الباب الثامن فيتناول طرق الفصل الكروماتوجرافي التقليدية والحديثة المستخدمة في عزل وتنقية المركبات الطبيعية النباتية. والباب التاسع والآخر فيستعرض أهم الأجهزة الطيفية المستخدمة في التعرف على التركيب الكيميائي للمركبات

الطبيعية الجديدة وكيفية الإستفادة من المعلومات المتحصل عليها من الأجهزة فى معرفة التركيب الكيميائى والشكل الفراغى للمركبات الطبيعية الجديدة.

ولقد حاولت جاهداً أن يكون هذا الكتاب شاملاً ومحتوياً على أحدث ما توصلت له الأبحاث العلمية فى هذا المجال حتى يمكن استخدام الكتاب للطلاب فى مرحلة التعليم الجامعى، كما يمكن استخدامه كمرجع للباحثين وطلاب الدراسات العليا فى مجال كيمياء المنتجات الطبيعية وتطبيقاتها المختلفة فى مجالات الغذاء والأدوية والمبيدات وغيرها.

وأخيراً فإننى آمل من الله تعالى أن أكون قد وفقت فى إعداد هذا الكتاب بالشكل المناسب الذى يستفيد منه القارىء وأن يسهم فى إثراء المكتبة العربية فى هذا المجال الهام من العلوم، كما أننى أحمد الله العلى القدير على أن أعاننى على إعداد هذا الكتاب.

سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل

المحتويات

تمهيد.....	3
الباب الأول: مقدمة عامة عن المنتجات الطبيعية النباتية.....	17
1. مقدمة.....	17
2. بعض المصطلحات الهامة في مجال كيمياء	
المنتجات الطبيعية النباتية.....	19
3. لماذا تنتج النباتات المركبات الثانوية.....	22
4. الفروق بين المركبات الطبيعية والمركبات المحضرة معملياً.....	25
5. فرص الحصول على مركبات طبيعية جديدة	
فعالة في مجال العقاقير.....	26
6. المركبات الطبيعية المعزولة من النبات والمستخدمة كعقاقير.....	30
7. المركبات المعدلة أو المخلقة معملياً المعتمدة	
على المركبات النباتية الطبيعية.....	31
8. اتجاهات البحث العلمي في المركبات النباتية الطبيعي.....	33
9. دور التكنولوجيا الحيوية في إنتاج العقاقير	
أو المركبات الفعالة بيولوجياً.....	38
المراجع.....	41
الباب الثاني: التخليق الحيوي للمنتجات الطبيعية النباتية.....	47
1. مقدمة.....	47
2. تخليق المركبات الطبيعية داخل النبات.....	49
3. التخليق الحيوي لمركبات الفيناييل بروبانويدات.....	51

4.	تخليق القلويدات.....	53
أ.	القلويدات المشتقة من الحمض الأميني الأرونيثين.....	55
ب.	القلويدات المشتقة من الحمض الأميني الليسين.....	57
ج.	القلويدات المشتقة من الحمضين الأمينين	
58.	الفيناييل الأئين والتيروسين.....	58
ء.	القلويدات المشتقة من الحمض الأميني التريتوفان.....	60
5.	تخليق التربينات.....	62
6.	تخليق البوليكتيدات.....	65
67.	المراجع.....	67

الباب الثالث: التربينات Terpenoids.....71

1.	مقدمة.....	71
2.	أهمية التربينات للنبات والكائنات الحية الأخرى.....	74
3.	الهيميتربينات Hemiterpenes.....	80
4.	المونوتربينات Monoterpenes.....	83
	الإريدويدات Iridoids.....	89
5.	السسكيوتربينات Sesquiterpenes.....	91
	السسكيوتربينات اللاكتونية	
99.	Sesquiterpene lactones.....	99
6.	الدايتربينات أو التربينات الثنائية Diterpenes.....	103
7.	الترايتربينات أو التربينات الثلاثية Triterpenes.....	112
أ.	الستيرولات النباتية Phytosterols.....	119
ب.	الصابونينات Saponins.....	122
ج.	الجليكوسيدات القلبية Cardiac glycosides.....	127

131.....	8. التتراتربينات (التربينات الرباعية) Tetraterpenes
134.....	المراجع
143.....	الباب الرابع: القلويدات Alkaloids
143.....	1 مقدمة
144.....	2. تعريف القلويدات Definition of alkaloids
147.....	3. تقسيم القلويدات
148.....	أ. القلويدات التقليدية True alkaloids
148.....	ب. القلويدات غير التقليدية Protoalkaloids
149.....	ج. القلويدات الكاذبة Pseudoalkaloids
149.....	4. تواجد وتوزيع القلويدات في النبات
151.....	5. وظائف القلويدات في النبات
151.....	6. تأثير القلويدات على الإنسان
152	7. تسمية القلويدات
159.....	8. الخصائص العامة للقلويدات
161.....	9. أقسام القلويدات الهامة
161.....	أ. قلويدات التروبان Tropane alkaloids
166.....	ب. قلويدات البيروليزدين Pyrrolizidine alkaloids
172.....	ج. قلويدات البيورين Purine alkaloids
178.....	د. قلويدات الأيزوكينولين Isoquinoline alkaloids
178.....	أولاً: قلويدات Benzyloisoquinoline
183.....	ثانياً: Ipecac alkaloids
	هـ. قلويدات الأندول التربينية
184.....	Terpenoid indole alkaloids

201.....	Pyridine alkaloids	و. قلويدات البيريدين
205.....	Piperidine alkaloids	ز. قلويدات البيريدين
206.....	Steroidal alkaloids	ح. القلويدات الإستيرودية
211.....	Imidazole alkaloids	ط. قلويدات الإמידازول
214.....	Quinolizidine alkaloids	ى. قلويدات الكينوليزيدين
216.....		ك. القلويدات المشتقة من الفيناييل ألانين
221.....		المراجع

الباب الخامس: البوليكيتيدات Polyketides.....229

229.....		1. مقدمة
230.....	Naphthoquinones	2. النافثوكينون
234.....	Anthraquinones	3. الأنثراكينون
243.....	Flavonoids	4. الفلافونيدات
245.....	Flavonoids	أ. الفلافونيدات
245.....	Isoflavonoids	ب. الأيزوفلافونيدات
246.....	Neoflavonoids	ج. النيوفلافونيدات
253.....	Phyto-oestrogens	ء. الأستروجينات النباتية
255.....	Stilbenes	5. الستيلبينات
258.....	Styrylpyrones	6. الستيريلبيرونيات
260.....	Curcuminoids	7. الكوركيومينيدات
		8. البوليكيتيدات التى تحتوى هيكلى تربينى
262.....	Polyketides with terpenoid building blocks	
266.....	Polyketide alkaloids	9. القلويدات البوليكيتيدية
270.....		المراجع

الباب السادس: الفيناييل بروبانويدات Phenylpropanoids 277.....

1. مقدمة 277.....
2. اللجنانات Lignans 278.....
3. اللجنينات Lignins 281.....
4. الفيناييل بروبينات Phenylpropenes 283.....
5. البيينزينويدات Benzenoids 286.....
6. الكيومارينات Coumarins 288.....
- المراجع 296.....

الباب السابع: إستخلاص العينات النباتية 301.....

1. مقدمة 301.....
2. إختيار النبات أو العينة النباتية Plant selection 302.....
3. تجميع والتعرف على العينات النباتية 303.....
4. تجفيف وطحن العينات النباتية Drying and grinding 304.....
5. الإستخلاص Extraction 306.....
- أ. النقع مع المذيب Maceration 308.....
- ب. الإستخلاص بمساعدة الموجات فوق الصوت
- 309.....Ultrasound-assisted solvent extraction
- ج. الترشيح Percolation 310.....
- د. الإستخلاص بجهاز سوكسلت Soxhlet extraction 312.....
- هـ. الإستخلاص تحت ضغط عالي
- 313.....Pressurized solvent extraction
- و. الإستخلاص تحت المكثف الراجع
- 315.....Extraction under reflux

- 317.....Distillation ز. الإستخلاص بالتقطير
- ح. الإستخلاص بالسائل فوق الحرج
- 319.....Supercritical fluid extraction (SCF)
- 321.....6. بعض الملاحظات العملية في إستخلاص العينات النباتية.
7. بعض الطرق العامة لإستخلاص بعض
- 322.....أقسام المركبات الطبيعية
8. الكشف عن مجاميع المركبات الطبيعية
- 324.....في المستخلصات باستخدام الجواهر الكاشفة.
- 325.....أ. القلويدات
- 326.....ب. السيكيوتربينات اللاكتونية والجليكوسيدات القلبية.
- 328.....ج. الفلافونويدات Flavonoids
- 329.....د. البولي فينولات Polyphenols
- 330.....هـ. الستيرولات Sterols
- 331.....و. الصابونينات Saponins
- 332.....المراجع
- 337.....الباب الثامن: عزل وتنقية المركبات الطبيعية النباتية.
- 337.....1. مقدمة
2. كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة (السطحى)
- 341.....Planer chromatography
- أ. كروماتوجرافى شرائح الطبقة الرقيقة التقليدية
- 341.....Preparative thin-layer chromatography

ب. كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزى	
Centrifugal Thin Layer Chromatography	
343..... (CTLC)	
ج. كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الضغط العالى	
Over Pressure Thin Layer	
345.....Chromatography (OPTLC)	
3. الأعمدة الكروماتوجرافية	
346.....Column Chromatography (CC)	
أ. العمود الكروماتوجرافى المفتوح أو التقليدى	
346.....Open Column Chromatography	
ب. عمود الفلاش الكروماتوجرافى	
348.....Flash Chromatography (FC)	
ج. عمود الكروماتوجرافى السائل تحت تفريغ	
349.....Vacuum Liquid Chromatography (VLC)	
4. كروماتوجرافى السائل منخفض الضغط	
Low Pressure Liquid	
351.....Chromatography (LPLC)	
5. كروماتوجرافى السائل متوسط الضغط	
Medium Pressure Liquid	
351.....Chromatography (MPLC)	
6. كروماتوجرافى السائل عالى الضغط	
High Pressure Liquid	
352.....Chromatography (HPLC)	

- أ. كروماتوجرافى السائل على الضغط من نوع Semi-
 353.....preparative
- ب. كروماتوجرافى السائل على الضغط من نوع
 354.....Preparative HPLC
7. كروماتوجرافى تيار السائل المستمر
 355.....Countercurrent chromatography (CCC)
- أ. كروماتوجرافى تيار القطرات السائل
 Droplet countercurrent
 356.....chromatography (DCCC)
- ب. كروماتوجرافى التوزيع السائل ذو الطرد المركزى
 357.....
 1. أجهزة اللفائف الدوارة
 358.....Rotating coil instruments
2. أجهزة الخراطيش الدوارة
 359.....Cartridge instruments
8. تكامل طرق الفصل الكروماتوجرافى
 360.....
 366.....المراجع
- الباب التاسع: تقدير التركيب الكيميائى للمركبات
- الطبيعية النباتية الجديدة
 371.....
 371.....مقدمة
2. جهاز الرنين النووى المغناطيسى
 372.....Nuclear Magnetic Resonance (NMR)
- أولاً: الرنين النووى المغناطيسى لذرة الهيدروجين ^1H NMR
 374.....
 375.....أ. الانتقال الكيميائى (δ) Chemical shift

ب. الإنتقال الكيميائي للبروتونات المتكافئة وغير المتكافئة

Chemical shift for equivalent

379.....and non-equivalent protons

ج. مساحة الإشارة (شدة الإشارة النسبية)

383.....Signal Areas (Integration)

د. ازدواج الحركات المغزلية للذرات

المجاورة أو ازدواج الإشارة

384.....Signal splitting or Spin-spin coupling

386.....Types of Coupling 1. أنواع الازدواج

388.....Coupling constant (J) 2. ثابت الازدواج

388.....¹³C NMR ثانياً: الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون

ثالثاً: القياسات المختلفة لأطياف الرنين النووي المغناطيسي

NMR techniques or measurements

390..... or spectra

أ. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الهيدروجين العادي

393.....¹H NMR spectrum

ب. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون العادي

394.....¹³C NMR spectrum

ج. طيف الرنين النووي المغناطيسي

للهيدروجين ثنائي الإتجاه أو الكوزي

¹H-¹H shift correlated spectroscopy

394 (COSY spectrum)

ء. طيف الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين ثنائي الاتجاه أو النووي	
Nuclear overhauser enhanced	
395.....spectroscopy ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ NOESY)	
هـ. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون (الديبت)	
Distortionless enhancement by	
395.....polarization transfer (DPET)	
و. طيف الرنين المختلط الذي يربط بين البروتون والكربون المتصلين	
Heteronuclear multiple quantum	
400.....coherence (HMQC)	
ز. طيف الرنين المختلط بين البروتون والكربون طويل المدى	
Heteronuclear multiple bond	
401.....connectivity (HMBC)	
3. جهاز مطياف الكتلة (MS) Mass Spectroscopy	403.....
4. جهاز قياس الأشعة تحت الحمراء	
404.....Infrared Spectrophotometer	
5. جهاز قياس الأشعة فوق البنفسجية والأشعة المرئية	
Ultraviolet (UV)/Visible Light (Vis)	
412.....Spectrophotometer	
415.....المراجع	

الباب الأول

مقدمة عامة عن المنتجات الطبيعية النباتية

1. مقدمة

على مر العصور والأنسان مهتم بالمنتجات الطبيعية والمركبات الطبيعية من الكائنات الأولية والكائنات الحية الدقيقة والنباتات والحيوانات. حيث استخدمت مستخلصات النباتات والحشرات والمركبات المعزولة منها في العديد من الإستخدامات الطبية ووقاية المزروعات وكروائح وألوان وغيرها. استخدام المنتجات الطبيعية في علاج الأمراض قديم جداً قدم مهنة الطب ذاتها. القدماء المصريين وصفوا وأستعملوا العديد من التركيبات المفيدة مثل زيت الخروع والأفيون، كما استخدموا العيش العفن لعلاج الجروح بطريقة تشبه استخدامنا للمضادات الحيوية المنتجة من الفطريات هذه الأيام. كذلك استخدام النباتات في العلاج يرجع إلى فترة الحضارة السومرية Sumerian civilization (حوالي 4000 سنة قبل الميلاد). كما أن الطبيب اليوناني أبقرط Hippocrates استخدم 400 نبات مختلف في الأغراض الطبية وذلك من 400 سنة قبل الميلاد. أما الطبيب الروماني ديسقوريدس Dioscorides فقد درس الاستخدامات الطبية لمئات من النباتات وكتب أول موسوعة طبية منظمة اسمها المادة الطبية *materia medica* وذلك خلال القرن الأول الميلادي. أما الصينيون فهم رواد استخدام المنتجات الطبيعية في العلاج، حيث وضع أقدم تصنيف للأعشاب الصينية بواسطة Shen Nung Pen Ts'ao والذي به قائمة مكونة من 385 مادة، ثم بعد ذلك كتبت قائمة Pen Ts'ao Ma والذي كتب بواسطة Li-Chen في الفترة من 1573م إلى 1620م والذي ذكر فيها 1898 عقار عشبي herbal drug و8160 وصفة طبية. وإذا نظرنا إلى

الوقت حيث فُجد أنه في عام 1979م إستخدم 5267 عشب طبي في الصين ومن أشهر هذه الأعشاب جذور الجينسينج *Panax ginseng* والذي يستخدم للحفاظ على الصحة ومقوى عام وعلاج عدد من الأمراض ، وكذلك مستخلص شجرة الجينكجو *Ginkgo biloba* والذي يحسن الذاكرة ويزيد التركيز.

في القرن التاسع عشر حدث تطور كبير في استخدام المنتجات الطبيعية في مجال العقاقير والأدوية حيث تم عزل بعض المركبات الفعالة من النباتات الطبية والتي بدأت بقلويد الأيزوكينولين *isoquinoline* والمورفين *morphine*، بعض العقاقير الأخرى مثل الأتروبين *atropine* والكوكايين *cocaine* والكوديين *codeine* والديجيتوكسين *digitoxin* والكيونين *quinine* عزلت فيما بعد في نفس القرن. التقدم المذهل في علوم الكيمياء العضوية في القرن العشرين كان له كبير الأثر على إكتشاف العديد من المركبات الطبيعية وكذا التطور في علوم الميكروبيولوجي كان له دوراً فاعلاً في هذا الصدد. المضاد الحيوى البنسلين *Penicillin* تم عزلة بواسطة الكسندر فليمنج *Alexander Fleming* في عام 1922م وعزل واكسمان *Waxman* الأستربتوميسين *Streptomycin* في عام 1944م والذي يستخدم في علاج السل *tuberculosis* . ومن المركبات الهامة التي عزلت من النبات في القرن العشرين الأرتيميزينين *artemisinin* والباكليتاكسل *paclitaxel* والفيللاستين *viblastine* والفينكريستين *vincristine* .

2. بعض المصطلحات الهامة فى مجال كيمياء المنتجات الطبيعية النباتية

أ. كيمياء المنتجات الطبيعية Natural product chemistry

كيمياء المنتجات الطبيعية تغطى كيمياء المركبات العضوية ذات الأصل الطبيعى من حيث تخليقها داخل الكائن الحى ووظيفتها فى مكان تواجدها وعمليات الهدم والبناء لها ، كما تغطى بعض الفروع التقليدية الأخرى مثل العزل والتقية والتعرف على التركيب الكيماوى وتحضير هذه المركبات معملياً.

يتضح من هذا التعريف أن المركبات ذات الأصل الطبيعى Natural occurring compounds تسمى المنتجات الطبيعية Natural products ومنه يتضح أن المنتجات الطبيعية تشمل:

- الكائن الحى الكامل سواء كان نبات أو حيوان أو كائن حى دقيق والذى لم يتعرض إلى أى عمليات أو معالجات عدا بعض العمليات البسيطة مثل الحفظ أو التجفيف.

- جزء من الكائن الحى مثل الأوراق أو الأزهار بالنسبة للنبات وأى عضو معزول من الحيوان.

- مستخلص الكائن الحى أو أى عضو أو جزء من الكائن الحى أو إفرازات الكائنات الحية فى البيئة المحيطة.

- المركبات النقية المعزولة من الكائنات الحية مثل القلويدات Alkaloids و الكيومارينات Coumarins والجليكوسيدات Glycosides والفلافونيدات Flavonoids والتربينات Terpenes والسكريات Sugars و الإستيرويدات

Steroids و اللجنينات Lignans المعزولة من النباتات أو الحيوانات أو الكائنات الحية الدقيقة.

وبالرغم مما ذكر سابقاً فإنه في معظم الأحيان نجد أن مصطلح المنتجات الطبيعية Natural products تشير إلى نواتج الهضم الثانوية Secondary metabolites ذات الوزن الجزيئي أقل من 2000 وحدة وزن جزيئي (atomic mass unit (amu)) والتي تنتج من الكائن الحي والتي ليست ضرورية لبقائه على قيد الحياة.

ب . المركبات الداخلية (الذاتية) Endogenous substances

هي مركبات تتكون كنتيجة لقيام الكائن الحي بوظائفه الطبيعية ومن هذه المركبات الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية والكربوهيدرات والهرمونات والموصلات العصبية.

ج . المركبات الخارجية (الغريبة) Exogenous substances

هي عبارة عن مركبات تدخل جسم الكائن الحي من الخارج أى من البيئة المحيطة به مثل العقاقير والملوثات البيئية المختلفة ويطلق عليها أيضاً Xenobiotics .

د . الأيض الأساسي Primary metabolism

هو نظام التفاعلات الحيوية والتي ينتج عنها مركبات ضرورية لحياة الكائن الحي ، فعلى سبيل المثال السكريات العديدة والبروتينات والدهون والأحماض النووية هي عبارة عن المكونات الأساسية للمادة الحية وعليه تعتبر هذه المركبات نواتج الأيض الأولية Primary metabolites . مجموعة

العمليات المتكاملة والتي من خلالها يستطيع الكائن الحي تخليق وهدم هذه المركبات لكي يبقى على قيد الحياة تسمى عمليات الأيض الأساسية Primary metabolic processes. من الملاحظ أن عمليات الأيض الأساسية في غالبية الكائنات الحية متشابهة حتى الكائنات البعيدة من الناحية التقسيمية.

هـ. الأيض الثانوى Secondary metabolism

يشير هذا المصطلح إلى العمليات الحيوية التي ينتج عنها مركبات ليست ضرورية في العمليات الحيوية الرئيسية في الكائن الحي وعليه فالمركبات الثانوية Secondary metabolites هي مركبات معتمدة على النوع Species dependent . العمليات الكيماوية المختلفة التي تحدث في بعض الكائنات الحية دون الأخرى تعطى مركبات مختلفة تبعاً لنوع الكائن الحي وهذه العمليات الحيوية تبدو أنها غير ضرورية لحياة الكائن الحي و عليه تسمى عمليات الأيض الثانوية Secondary metabolic processes. المركبات الناتجة من عمليات الأيض الثانوية هي التي يطلق عليها مصطلح المنتجات الطبيعية Natural products ومن أمثلة هذه المركبات القلويدات والتربينات والفينولات والكيومارينات والجليكوسيدات والفلافونيدات والإسترويدات وغيرها من المركبات المعزولة الأخرى من النباتات.

و. التخليق الحيوى Biosynthesis or Biogenesis

هو تكوين أو تخليق المركبات الطبيعية بواسطة الكائن الحي ، والمسار الكيماوى الذى يؤدى إلى تخليق مركب معين داخل الكائن الحي يسمى Biosynthetic pathway ومن الملفت للنظر أنه عند تخليق مركب معين بواسطة أكثر من نوع من الكائنات الحية فإن مسار التخليق يكون مختلف أى

أن المركب الواحد يمكن أن يخلق بأكثر من طريقة وأكثر من مسار معتمداً على نوع الكائن الحي.

يهما هنا أيضاً التفريق بين علم الكيمياء الحيوية Biochemistry الذى يهتم بدراسة كيمياء المركبات الأولية Primary metabolites والمنشغلين بالكيمياء الحيوية يسمون Biochemists . وعلم كيمياء المنتجات الطبيعية Natural Product Chemistry والذى يهتم بدراسة كيمياء المركبات الثانوية Secondary metabolites والمنشغلين بكيمياء المنتجات الطبيعية يسمون Natural Product Chemists ، وكذلك الكيمياء العضوية Organic Chemistry وهو الذى يتناول دراسات التركيب الكيماوى والخصائص الكيميائية والطبيعية وتخليق المركبات العضوية والطبيعية معملياً والمنشغلين بالكيمياء العضوية يسمون Chemists .

3. لماذا تنتج النباتات المركبات الثانوية Secondary metabolites

من أجل العيش أو البقاء على قيد الحياة كل الكائنات الحية تعتمد على قدرتها على تحويل أو تعديل عدد من المركبات العضوية وغير العضوية حتى يمكن أن تستخدمها كمصدر للطاقة وبناء أجسامها. وجود المركبات الأساسية والى تبنى الجسم والى تسمى نواتج الأيض الأولية وهى الأحماض الأمينية و الدهنية والسكريات والأحماض النووية والى تعتبر مادة البناء للأجسام أو أساس مادة الحياة حيث أنها موجودة فى كل الكائنات الحية. بينما الدور الذى تلعبه المركبات الأولية فى الحياة معروف، فإن السبب أو المنطق لوجود مركبات أخرى بدون دور واضح لنمو الكائنات الحية ليس مفهوماً وغير منطقياً. هذه الجزيئات صغيرة الوزن الجزيئى ولها تنوع كيماوى واضح ومحددة التوزيع فى أنواع واجناس معينة والى تسمى نواتج الهضم الثانوية secondary metabolites ويعتقد أن هذه المركبات تعطى الكائنات الحية

بعض المميزات فى الحياة. ربما يدعم هذا التصور أن بعض الكائنات ليس لها جهاز مناعى immune system مثل النباتات الراقية وغير الراقية والطحالب والفطريات والكائنات الحية الدقيقة تحتوى على كميات كبيرة من هذه المركبات. وجد أن النباتات مثل غيرها من الكائنات الحية تميل إلى إنتاج سلسلة من المشابهات لمجموعة معينة من المركبات عن إنتاج مركب واحد رئيسى من هذه المجموعة. ومن الملفت للنظر أنه عبر ملايين السنين فإن المركبات التى تعطى بعض المميزات للحياة يتم الاحتفاظ بها أما المركبات غير الفعالة المشابهة يحدث لها إزالة أو إختفاء خلال عمليات التطور.

النباتات تتفاعل كيمائياً مع الكائنات الحية الأخرى مثل الحشرات والكائنات الحية الدقيقة والنباتات الأخرى وحتى مع الثدييات كنتيجة لما تحتوية من مركبات ثانوية secondary metabolites وهو ما يؤدي إلى عديد من الإستجابات البيولوجية. فطالما أن هذه المركبات الثانوية تنتجها الكائنات الحية فمن المتوقع أن هذه المركبات تعطى النباتات بعض المميزات ضد الأخطار المحيطة أو الأعداء المحتملين. المركبات الثانوية عادة ما تحدث تأثيرها بالعمل خلال التداخل مع الإنزيمات والبروتينات. كما وجد أن بعض هذه المركبات تعمل كمواد تفاعل substrates على بعض المستقبلات وتكون مقيدة لبعض المركبات الموجودة فى الكائنات الحية المستهدفة. البعض الآخر يسبب تداخل فى البروتين protein-protein interaction واللازم لحياة الخلية حياة طبيعية.

من المهم أن نلقى الضوء على بعض العوامل التى لها دور فى تخليق وإنتاج المركبات الثانوية. فعلى سبيل المثال كون النباتات لها جذور فهذا يعطى ضغطاً مختلفة عن تلك التى فى الحيوانات. كذلك نجد أن النباتات ليس لها القدرة على الهروب عند مهاجمتها بالحيوانات أو الكائنات الحية الأخرى

التي تستعملها كغذاء. وبناءً على ذلك فإن النباتات لها طرق أخرى لطرد وفي بعض الأحيان جذب الكائنات الأخرى. عدم الحركة هذا تسمح للنباتات بإنتاج مركبات تجعلها صلبة مثل السليلوز واللجنين وكذا تسمح لها في النمو في بيئات مختلفة. ولإنتاج هذه المركبات فإن النباتات تستخدم الإنزيمات لتحفيز التفاعلات المختلفة في تتابع دقيق لإنتاج أنواع معينة من المركبات. هذه الإنزيمات التي تتحكم في بناء وتكسر وإنتاج صور المركبات التي تخزن في النبات هي التي تنظم مستوى هذه المركبات المخلقة وكميتها. والذي يتحكم في هذه الإنزيمات جينات معينة. لذا فإن عمليات تخليق المركبات داخل النبات غاية في التعقيد. ونجد أن المركبات المخلقة لا تغادر النبات لكن هذه المركبات تقوم بجذب أو طرد الكائنات الأخرى وعليه فهي وسيلة للتواصل بين النباتات والحيوانات أو بين النباتات وبعضها البعض.

مما سبق يتضح أن هناك العديد من الاتجاهات والنظريات التي وضعت لتفسير لماذا تنتج النباتات المركبات الثانوية ، لكن في الواقع كل هذه إجهادات وليس واضحاً السبب القاطع وراء إنتاج هذه المركبات بواسطة النبات. بعض من هذه النظريات يبدو منطقياً، ومن هذه التفسيرات ما يلي:

أ. بعض الباحثين يعتقد أن هذه المركبات هي نواتج إزالة السمية للمركبات السامة أو المركبات التي تنتج بكميات زائدة عن حاجة النبات .

ب. البعض يتصور أن هذه المركبات ما هي إلا مصادر للطاقة (الغذاء) يخزنها النبات لحين الإحتياج إليها فيقوم النبات بتكسير هذه المركبات للحصول على الطاقة وقت الحاجة.

ج. يعتقد بعض الباحثين أن هذه المركبات عبارة عن نواتج ثانوية أثناء تخليق بعض المركبات الهامة داخل النبات مثل الهرمونات وغيرها.

ء. بعض المركبات الثانوية تكون عبارة عن رسائل كيميائية بين أفراد النوع الواحد.

هـ. بعض هذه المركبات يعمل كجهاز دفاعي كيمائي ضد الكائنات الحية التي تهاجم النبات، فقط لوحظ أن العديد من المركبات الثانوية لها تأثيرات مضادة للفطريات والبكتيريا ، كما أن للعديد من المركبات تأثيراً ساماً على الحشرات والحيوانات الأخرى ، كما لوحظ أن لهذه المركبات تأثير تثبيطي على نمو العديد من النباتات والحشائش. وعلى الجانب الآخر وجد أن هناك علاقة بين زيادة تركيز المركبات الثانوية ومدى مقاومة النباتات للأمراض النباتية مثل مركبات الفينولات.

و. وجد أن للمركبات الثانوية دور في نظام الإنزيمات في النبات حيث وجد على سبيل المثال أن التربينات تنتج في فترة سكون النبات وذلك لتحافظ على نشاط الإنزيمات مثل أنزيم Cytochrome P-450 monooxygenase .

4. الفروق بين المركبات الطبيعية والمركبات المحضرة معملياً

النباتات والأحياء الأرضية الأخرى معروف أنها مصدر وفير للمركبات العضوية صغيرة الوزن الجزيئي ولها درجة كبيرة من التنوع الكيميائي والتي لا تقارن بما يمكن تحضيره معملياً بواسطة الكيميائيين وإذا ما نظرنا إلى كل المركبات المعروفة سواء كانت طبيعية أو محضرة معملياً سنجد أن عدد المركبات الفعالة بيولوجياً منها محدود جداً أو ربما لم نجد له فاعلية بعد. وإذا ما عملنا إحصائية سنجد أن المركبات الطبيعية أكثر تنوعاً من المركبات المحضرة معملياً كما سنجد أن للمركبات الطبيعية مميزات فريدة والتي تجعلها أكثر ملائمة كعقاقير أو أدوية.

من الناحية الكيماوية فإن المركبات الطبيعية بها بعض الاختلافات الواضحة عن المركبات المحضرة معملياً، حيث أن المركبات الطبيعية بها روابط فردية أكثر ومجاميع أمين وهيدروكسيل حرة أكثر في حين تحتوى على نسبة أقل من الحلقات الأروماتية. المركبات الطبيعية فيها تنوع أكثر في النظام الحلقى ، وتكون الحلقات ملتصقة rigid أكثر ، وبها مراكز نشطة ضوئياً ومراكز عدم تماثل أكثر. أما من الناحية البيولوجية فإن الجزيئات الطبيعية لها خصائص تشبه العقاقير أكثر من المركبات المحضرة معملياً.

5. فرص الحصول على مركبات طبيعية جديدة فعالة في مجال العقاقير

النباتات تنتج مجموعات كبيرة جداً من المواد العضوية والتي لها تركيبات كيماوية متنوعة. العديد من هذه المركبات ضرورى لنمو وتطور النبات وعادة ما يستخدم بواسطة الإنسان والحيوان كمصدر للغذاء. تشمل هذه المركبات السكريات والسليلوز والنشا والأحماض الدهنية والدهون والبروتينات وغيرها من المركبات والتي تعرف بنواتج الهضم الأولية primary metabolites . بالإضافة إلى المركبات الأولية فإن النباتات تحتوى على عدد ضخم من المركبات الثانوية secondary metabolites والتي تشمل مجاميع كيماوية مثل التربينات Terpenes و القلويدات Alkaloids والجليكوسيدات Glycosides والفينولات Phenols والبوليكتيدات Polyketides وغيرها. التنوع في المركبات الثانوية هائل جداً فعلى سبيل المثال نجد أن هناك ما يقرب من 30000 مركب من التربينات و 12000 مركب من القلويدات و 2500 مركب من الفينيل بروبانويدات phenylpropanoids تم عزلها والتعرف عليها.

النباتات تعتبر مصدر غير محدود ومتجدد للمركبات ذات الفاعلية البيولوجية المفيدة في مجالى الطب والزراعة. فعلى الرغم من الدراسات العديدة

التي أجريت على عزل والتعرف والاستخدام للمركبات المعزولة من النباتات إلا إنه هناك العديد من النباتات لم تفحص من الناحية الكيماوية والبيولوجية معا حتى وقتنا الحالي. وكما يقدر الباحثون ان عدد النباتات على سطح الأرض بحوالى 500000 نوع فان الأنواع كاملة التعرف تزيد قليلاً عن 250000 نوع. من الناحية الكيماوية فإنه 10% فقط من هذه النباتات هو الذى تم دراسته. حتى من بين أو ضمن النباتات التى درست نجد أن العديد منها لم يدرس بشكل منظم أو كامل وعند إعادة فحصها يتم عزل والتعرف على مركبات جديدة. من هنا نجد أن المجال مازال مفتوحاً للحصول على مركبات جديدة تفيد فى المجالات الطبية والزراعية.

من المعروف أن المنتجات الطبيعية لعبت دوراً هاماً فى تطور العقاقير الحديثة خاصة فى مجالى المضادات الحيوية وعلاج السرطان. لكن الأهم أن المنتجات الطبيعية أعطت العلماء مركبات كيماوية فريدة كانت غير متوقعة فى أغلب الأحيان ، كما ألهمت العلماء إلى مركبات جديدة مختلفة تماماً عن العقاقير الموجودة. ويرجع ذلك إلى التطور الكبير الذى حدث فى ثمانينيات القرن الماضى فى علوم البيولوجيا الجزيئية molecular biology وفى إدخال نظم الحاسب الألى فى الكيمياء أو فى تحضير المركبات العضوية والذى يعرف بـ computational chemistry وكذلك combinatorial chemistry والذى فيه يتم إدخال عدد كبير من المركبات إلى الحاسب الألى لمعرفة من الأنسب فى الفاعلية البيولوجية وكذلك بعض الأفكار الأخرى التى قللت الإهتمام بالمركبات الطبيعية كمصدر للأدوية بزعم أنها تأخذ وقت طويل وغير إقتصادية ولها عدد من المشاكل فى كيفية الحصول عليها من مصادرها الطبيعية. لكن إتجاه combinatorial chemistry لم يعطى نتائج طيبة حيث من عام 1981م وحتى عام 2002م لم يعطى هذا الإتجاه مركب واحد يستخدم طبياً بالرغم من أن هناك عدد من المركبات فى مراحل التجريب

النهائية. وفي نفس الفترة قل عدد الأدوية الجديدة التي نزلت إلى الأسواق إلى النصف مما أدى إلى معاناة بعض شركات الأدوية مما أدى إلى رجوع الإهتمام بالمنتجات الطبيعية كمصدر للدواء مرة أخرى. أيضاً حدث تطور كبير في طرق العزل والتعرف والتقييم الحيوى مما قلل من الوقت المستغرق في العزل والتعرف ودراسة الفاعلية وذلك بظهور الأجهزة المركبة والتي تسمى hyphenated technologies ومن أمثلتها أجهزة الكروماتوجرافى السائل-مطياف الكتلة LC-MS والكروماتوجرافى السائل-مطياف الكتلة-مطياف الكتلة LC-MS-MS والكروماتوجرافى السائل-الرنين النووى المغناطيسى LC-NMR والكروماتوجرافى السائل على الأداء-مطياف الكتلة HPLC-MS .

مما يؤكد الطرح السابق وتبعاً لمنظمة الصحة العالمية فإن 75% من الناس حول العالم يثقون في المنتجات الطبيعية والطب الشعبى فى العلاج خاصة فى المراحل الأولية من تطور الأمراض. على الجانب الآخر فإن هناك إحصائية حديثة تقول أن 61% من 877 عقار تم إنتاجه حول العالم كانت لها صلة بالمنتجات الطبيعية سواء كانت مركبات طبيعية أو حورت عن مركبات طبيعية أو حضرت كنموذج لمركبات طبيعية. وفى إحصائية أخرى وجد أن 39% من 520 دواء أو عقار التى سوقت فى الفترة من 1983م-1994م تم تطويرها وإنتاجها من منتجات طبيعية. وأن 60-80% من المضادات الحيوية وأدوية السرطان هى من مصادر طبيعية ، وفى عام 2000 م كان 60% من الأدوية تحت التجارب ضد السرطان من مصادر طبيعية. وفى عام 2001 م كان 8 أدوية ضمن الـ 30 دواء الأعلى مبيعات فى العالم من منتجات طبيعية حيث حققت رقم مبيعات 16 بليون دولار أمريكى. جزء هام من استخدامات المنتجات الطبيعية هو استخدام التداوى بالأعشاب والذى أصبح منتشراً فى

أوروبا و أمريكا و كذلك استخدام الأعشاب كمكملات غذائية وما يعرف أحياناً بالطب البديل.

المنتجات الطبيعية تشارك فى إيجاد مركبات جديدة بأكثر من طريقة ومنها على سبيل المثال: (1) يمكن للمركب الطبيعى أن يستخدم كدواء كما هو دون أى تعديل فى التركيب. (2) يمكن أن يعطى المركب الطبيعى المركب الأساسى أو الهيكل أو النموذج البنائى الذى يتم عمل تعديلات كيمائية لإنتاج دواء أو عقار معين. (3) ربما تكون المركبات الطبيعية لها طريقة فعل بيولوجى جديدة والتي تسمح بتحضير مركبات جديدة مشابهة فى التركيب.

وسوف تستمر بمشيئة الله المنتجات الطبيعية لسنوات طويلة قادمة مصدر للمركبات الفعالة التى يمكن أن تستخدم كأدوية للعديد من الأمراض وذلك للأسباب الآتية: (1) أنها تقدم عدد كبير من المركبات الطبيعية المتنوعة فى التركيب الكيمائى. (2) أغلب المركبات الطبيعية لها وزن جزيئ صغير (أقل من 2000 دالتون أو amu). (3) لها خصائص الأدوية من حيث الإمتصاص والميتابولزم.

بالإضافة إلى ذلك فإن إكتشاف العقاقير والأدوية من النباتات فى تطور مستمر نتيجة للتقدم التكنولوجى فى العديد من المجالات مثل طرق الفصل الكروماتوجرافى والتي سمحت بالعزل السريع لعدد كبير من المركبات ووجود أجهزة التحليل الطيفية أو الإسبكتروسكوبى أو أجهزة الطيف عالية الحساسية والتي تسهل التعرف على التركيب الكيمائى لكميات قليلة جداً من المركبات فى حدود ميكروجرامات، وكفاءة الطرق الكيمائية فى التحضير والإشتقاق وتعديل التركيب للمركبات المعزولة والإتاحة الكبيرة لطرق التقييم الحيوى التى تعطى معلومات لكيميائى المنتجات الطبيعية عن فاعلية المركب المستهدف فى مراحل مبكرة جداً أثناء عمليات الفصل والتنقية.

6. المركبات الطبيعية المعزولة من النباتات والمستخدمة كعقاقير

سوف نلقى الضوء هنا على بعض المركبات الطبيعية والتي عزلت من النباتات وأُستُخدمت في صورتها الطبيعية كعقاقير أو أدوية. التركيب الكيماوى لأمتلة من هذه المركبات موضحة في شكلى 1-1 و 2-1، ومن هذه المركبات مركب الأرتيميزينين (1) artemisinin والمعزول من نبات الشيح *Artemisia annua* وهو مركب فعال جدا ويستخدم تجارياً فى علاج الملاريا. مركبى (2) cannabidiol و *trans-tetrahydrocannabinol* (3) Δ^9 المعزولين من نبات *Cannabis sativa* والذي يستخدم فى كندا فى علاج الأم الأعصاب. مركب (4) digitoxin ومركب (5) digoxin والذان لهما تأثير إيجابى على تقلص أو إنقباض عضلة القلب فى مرضى القلب تم عزلهما من نبات *Digitalis purpurea* ونبات *D. lanata* على الترتيب. القلويد (6) galanthamine المعزول من نبات *Galanthus woronowii* له تأثير جيد فى علاج مرض ألزهايمر Alzheimer disease .

أما مركبات الأتروبيين (7) atropine المعزول من نبات *Atropa belladonna* و (8) hysocyamine المعزول من نبات *Hyoscyamus niger* و (9) scopolamine المعزول من نبات الداتورة *Datura stramonium* فهى قلويدات الأول والثانى منها مضاد للتشنج ومضاد للحساسية أما الأخير فهو يستخدم للوقاية من الدوار. من مركبات القلويدات أيضا الكوديين (10) codeine والمورفين (11) morphine وهما يعزلان من نبات الأفيون *Papaver somniferum* ويستخدم كمسكنات والنيكوتين (12) Nicotine والمعزول من نبات الدخان والذي يستخدم فى علاج الأعصاب كما يستخدم ك لصقات فى علاج الإقلاع عن التدخين.

من المركبات الهامة مركب (13) paclitaxel والمعروف سابقاً بـ taxol وهو من مجموعة الدايتربين التي تحتوى نيتروجين والذى تم عزله من قلف ساق شجرة *Taxus brevifolia* وهو يستخدم فى علاج السرطان. مركبات (14) quinidine و (15) quinine وهى من قلويدات quinoline والتي تم الحصول عليهما من *Cinchona spp.* المركب الأول يستخدم لعلاج زيادة ضربات القلب والثانى يعتبر من أوائل المركبات التى استخدمت ضد الملاريا. هناك مركبان أخران من القلويدات وهما (16) vinblastine و (17) vincristine اللذان يعزلان من نبات *Catharanthus roseus* ويستخدمان لعلاج السرطان. من ضمن المركبات الهامة مركب (18) physostigmine ومركب (19) pilocarpine والمعزولان من نباتى *Physostigma venenosum* و *Pilocarpus jaborandi* على الترتيب ويستخدمان فى علاج الضعف العضلى والمياة الزرقاء والألزهايمر. مركب (20) cocaine والمعزول من نبات *Erythroxylum coca* ومركب (21) colchicine والمعزول من نبات *Colchicum autumnale* فإن الأول يستخدم كمخدر موضعى والثانى ضد مرض النقرس. هذا وأن هناك مركبات أخرى لكن نكتفى بهذه المركبات وربما يشار إلى بعض المركبات الأخرى عند دراسة كيمياء أقسام المركبات المختلفة فى الفصول التالية.

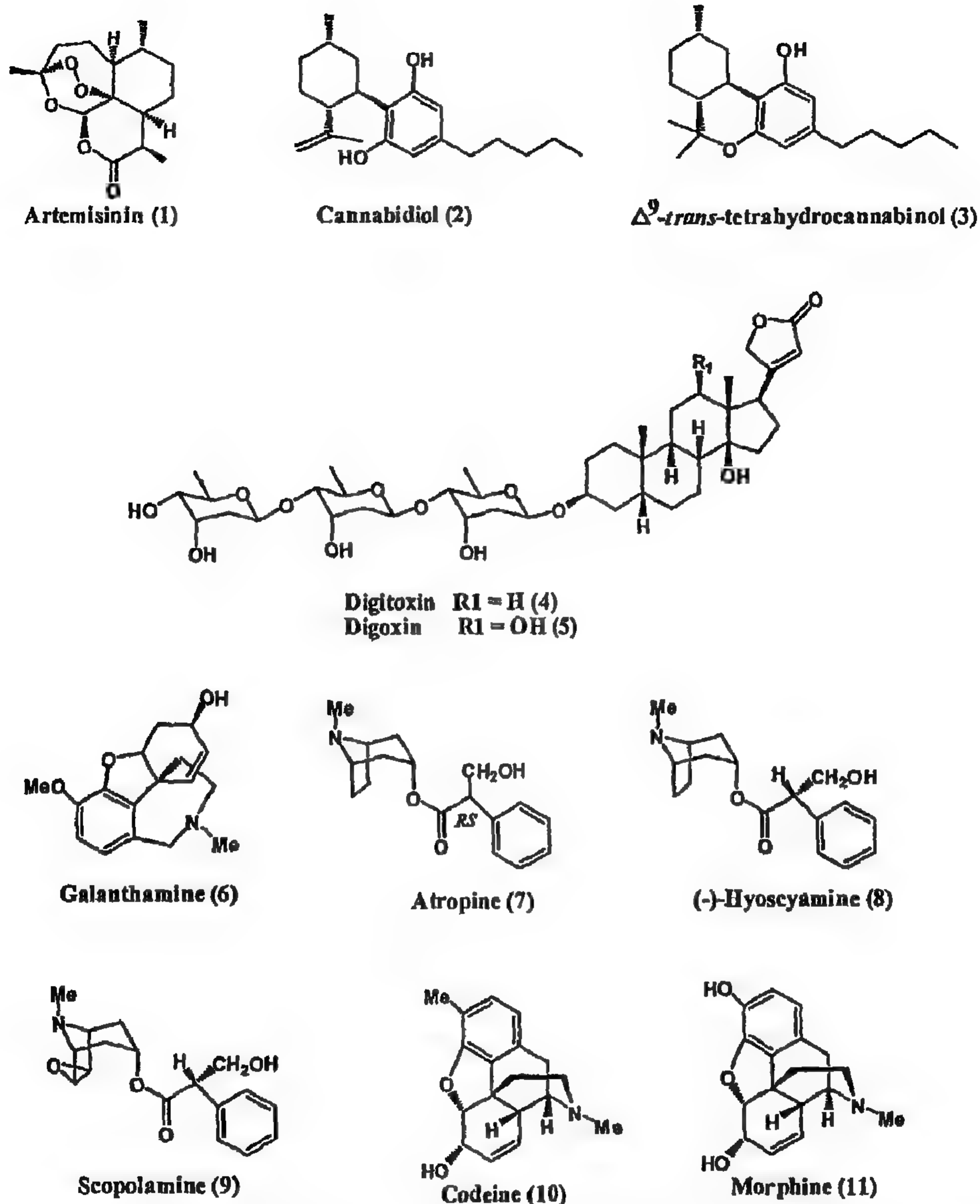
7. المركبات المعدلة أو المخلقة معملياً المعتمدة على المركبات النباتية الطبيعية

هناك العديد من المركبات الفعالة التى تم عزلها والتعرف عليها ثم حور أو عدل التركيب الكيماوى لها بإدخال بعض المجاميع الفعالة والتى تحسن من الفاعلية. هذا التعديل فى التركيب عادة يهدف إلى: (1) زيادة الفاعلية، (2) جعل المركب أكثر إتاحة أو وفرة، (3) التغلب على بعض الآثار الجانبية غير

المرغوبة، 4) التغلب على مشاكل عدم الثبات. أمثلة لبعض هذه المركبات الطبيعية المعدلة موضحة في جدول 1-1.

جدول 1-1. بعض المركبات المعدلة كيميائياً والمركبات الطبيعية المشتقة منها.

المركب الطبيعي	المركب المعدل	الاستخدام
Artemisinin (1)	Arteether (26)	مضاد للملاريا
Atropine (7)	Ipratropium bromide (27)	علاج الربو
Morphine (11)	Apomorphine (28)	مرض باكنسون
Paclitaxel (13)	Docetaxel (29)	علاج السرطان
Quinine (15)	Chloroquine (30)	مضاد حيوى
Vinblastine (16)	Vinorelbine (31)	علاج السرطان
Comptpthecine (22)	Irinotecan (32)	علاج السرطان
Salicin (23)	Aspirin (33)	مسكن
Thebaine (24)	Hydrocodone (34)	مسكن
Theophylline (25)	Aminophylline (35)	علاج الربو

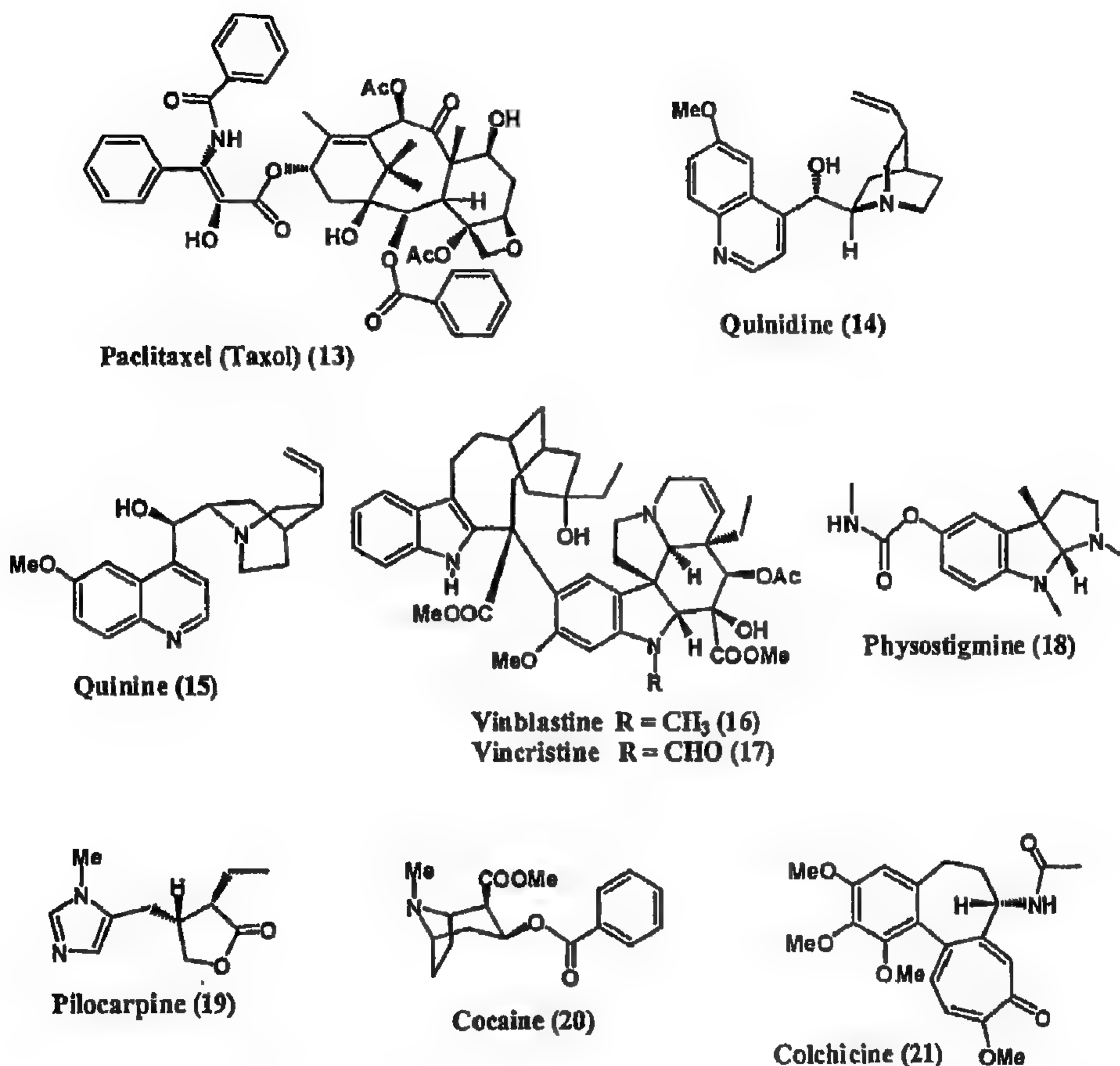


شكل 1-1. التركيب الكيماوي للمركبات الطبيعية (1-11) المستخدمة كعقاقير.

8. اتجاهات البحث العلمي في المركبات الطبيعية

إستراتيجيات البحث العلمي في مجال كيمياء المركبات الطبيعية ظهر فيها إختلافات واضحة في العقود السابقة ، وعليه يمكن تقسيم مدارس البحث

العلمى إلى نوعين من الإتجاهات هما الإستراتيجية القديمة و الإستراتيجية الحديثة.



شكل 1-2. التركيب الكيماوى لبعض المركبات الطبيعية (13-21)

المستخدمة كعقاقير.

أ. النظرية القديمة Old strategy وتتلخص هذه الإستراتيجية فى النقاط التالية:

1. التركيز على كيمياء المركبات من مصادرها الطبيعية وليس التركيز على الفاعلية البيولوجية أو النشاط البيولوجى، وهنا يكون الهدف الأكبر للباحثين هو دراسة كيمياء المركبات الطبيعية وكيفية تخليقها فى داخل

الكائن الحي واقسامها وتنوعها وما هو الجديد منها وكذلك دراسة تحولاتها المختلفة والتشابه الكيميائي بها وأشكالها الفراغية.

2. البدء بعمليات العزل والتعرف على المركبات المعزولة يلي ذلك دراسة النشاط البيولوجي.

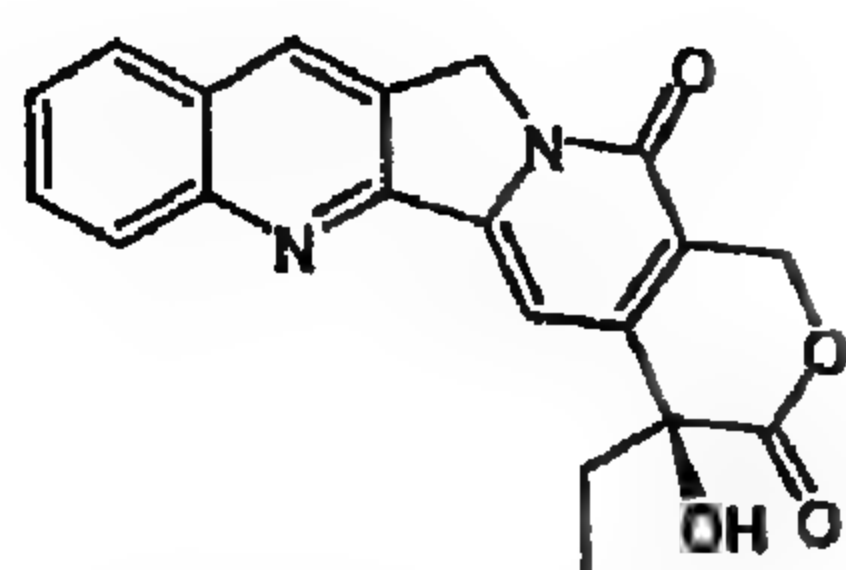
3. تأخذ في اعتبارها العلاقة بين الأنواع المختلفة وبين التركيب الكيماوي والذي يعرف بالتقسيم على أسس كيميائية
Chemotaxonomic investigation

4. إختيار النباتات أو الكائنات الحية تحت الدراسة يعتمد على المعلومات المتاحة عن الاستخدامات الطبية والطب الشعبي والاستخدامات التقليدية.

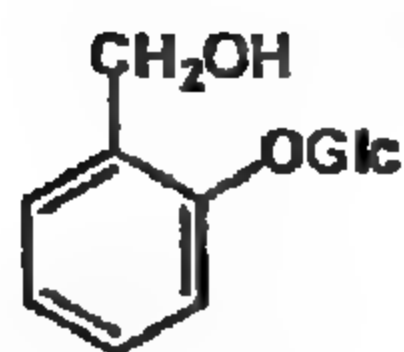
ب. النظرية الحديثة Modern strategy وتتلخص هذه الإستراتيجية في النقاط التالية:

1. تعتمد في عزل المركبات على دراسة النشاط البيولوجي أولاً لمستخلص النبات أو الكائن تحت الدراسة فإذا كان له فاعلية بيولوجية يتم البدء في عزل المركبات المسؤولة على الفاعلية أما إذا كان ليس له فاعلية بيولوجية فلا يتم أتمام الدراسة عليه ويسمى هذا النوع من عزل المركبات الطبيعية "العزل المعتمد على الفاعلية البيولوجية - Bioassay-guided isolation"

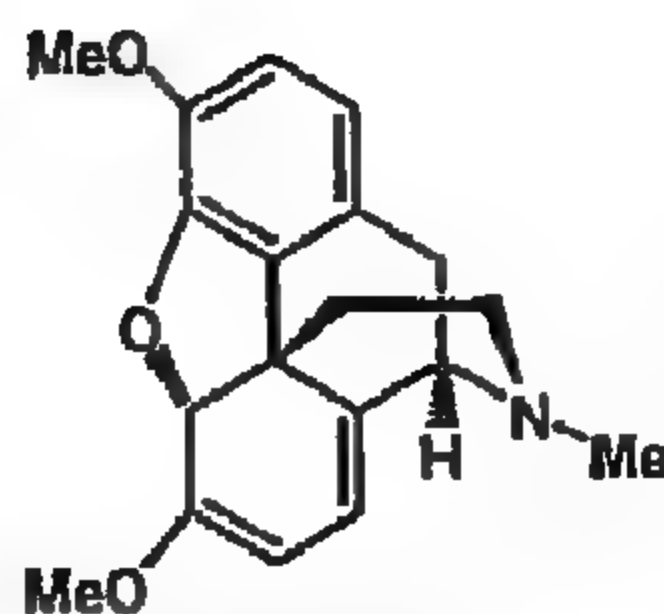
2. تهتم بعمل قاعدة معلومات للمركبات المعزولة والمعروفة أو ما يسمى بالمكتبات الكيميائية حيث يسهل تلك من عملية البحث عن هذه المركبات ومفيد عند دراسة كيمياء نبات معين فيتم الرجوع إلى هذه



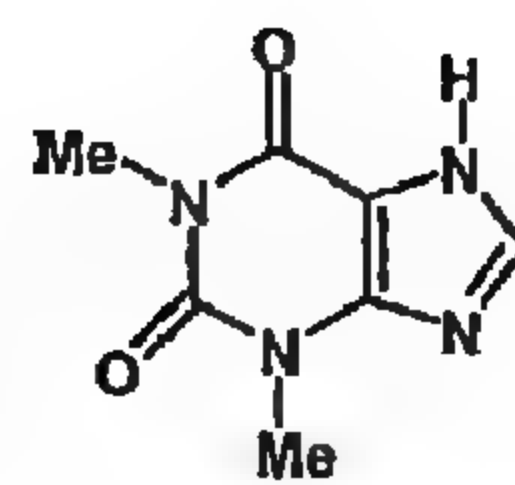
Camptothecin (22)



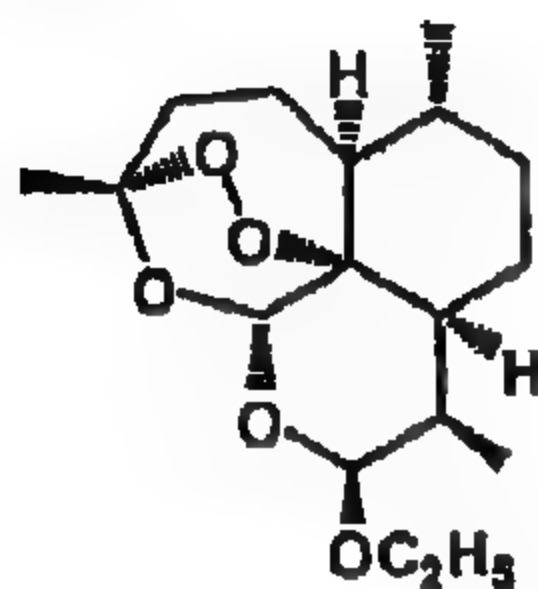
Salicin (23)



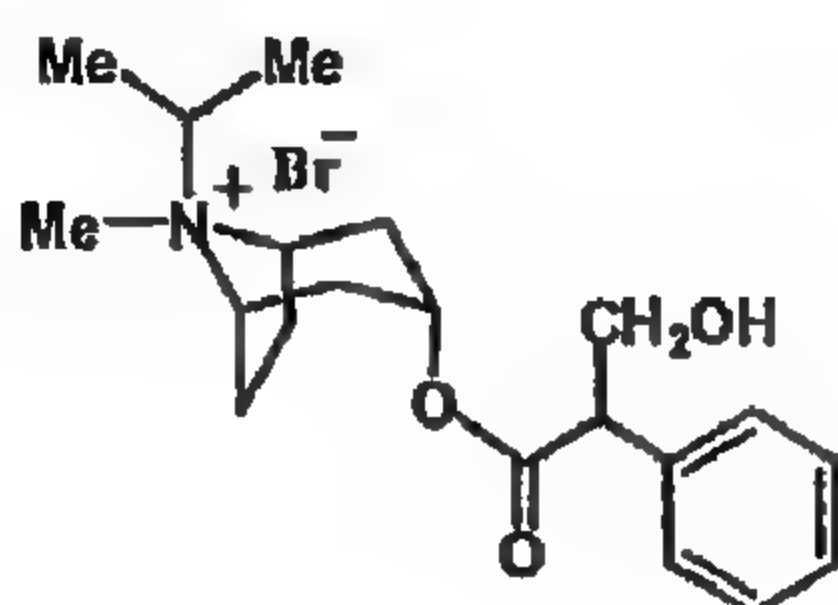
Thebaine (24)



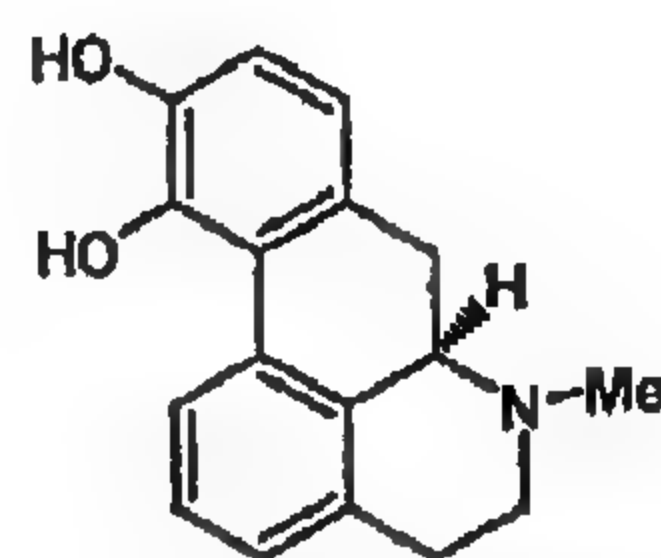
Theophylline (25)



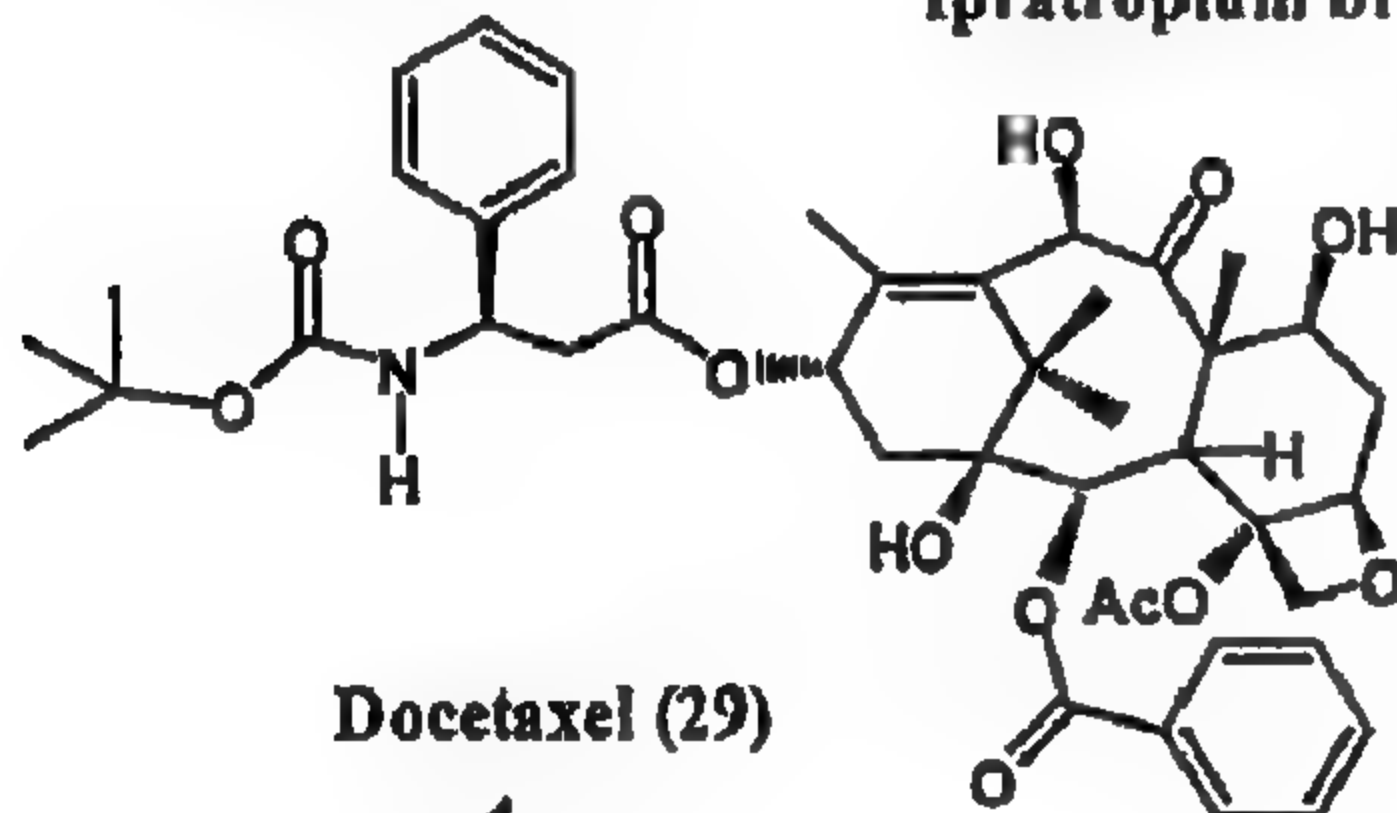
Arteether (26)



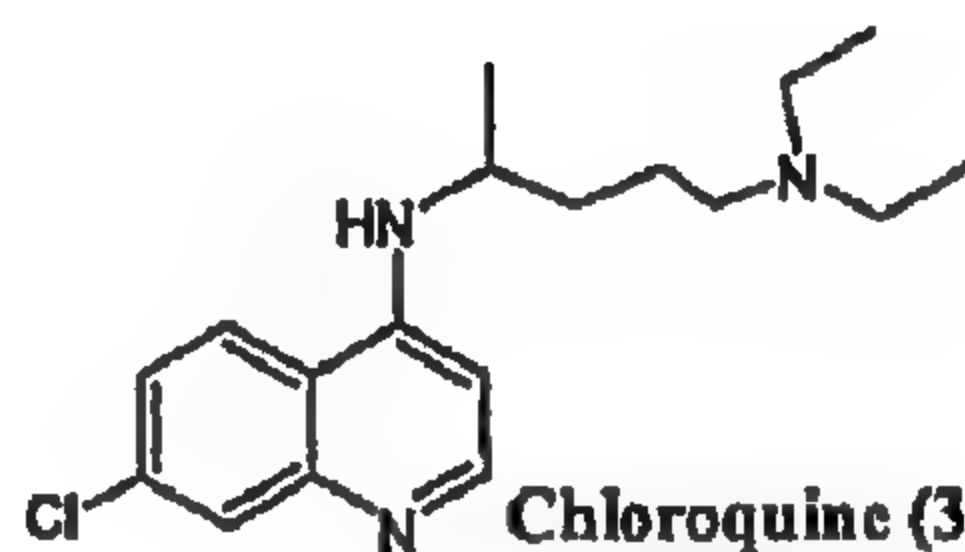
Ipratropium bromide (27)



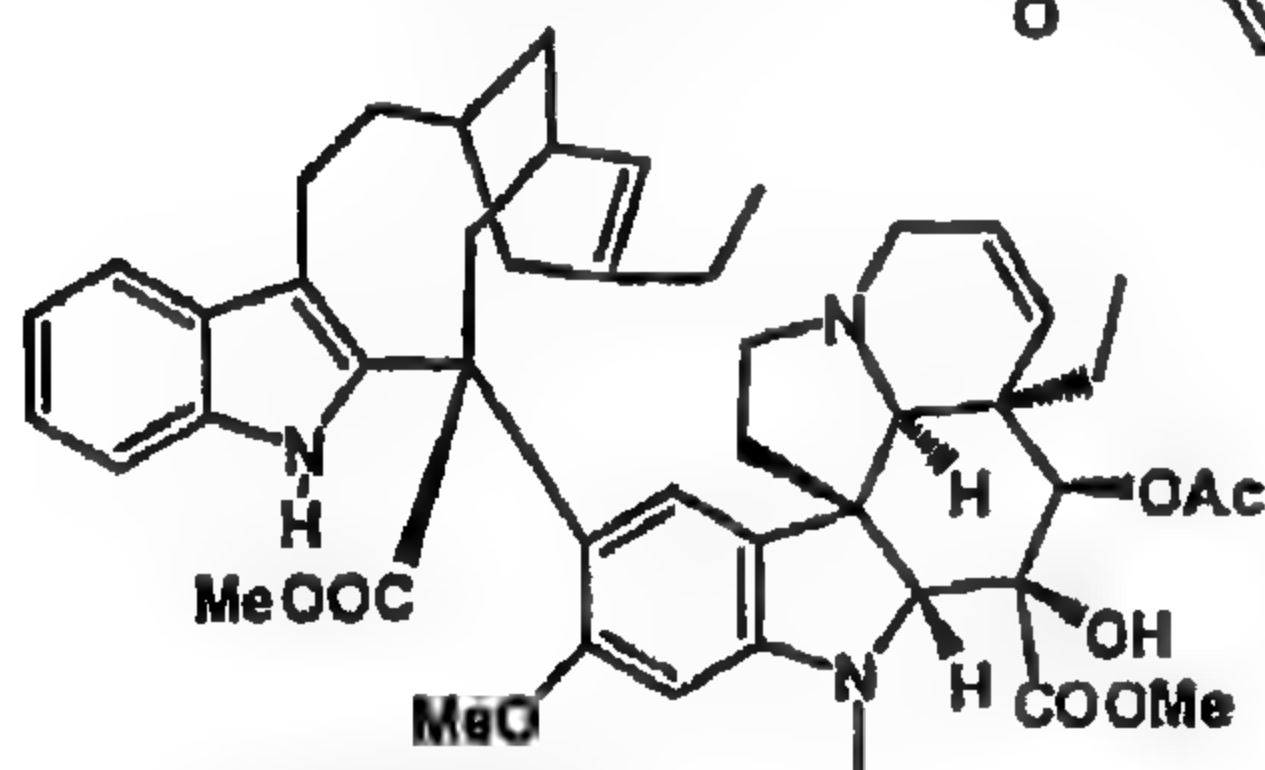
Apomorphine (28)



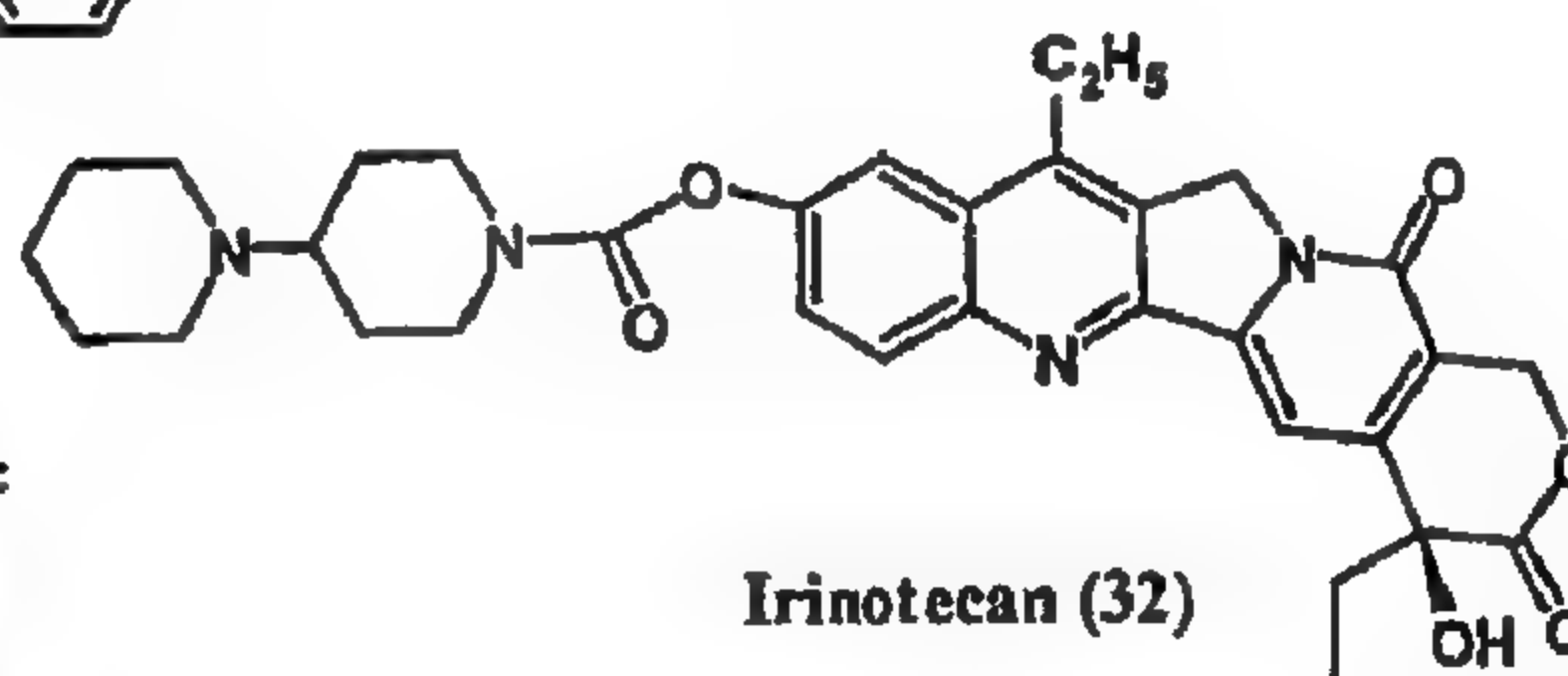
Docetaxel (29)



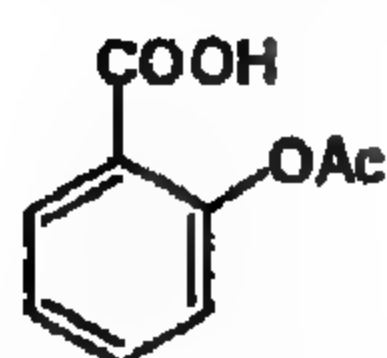
Chloroquine (30)



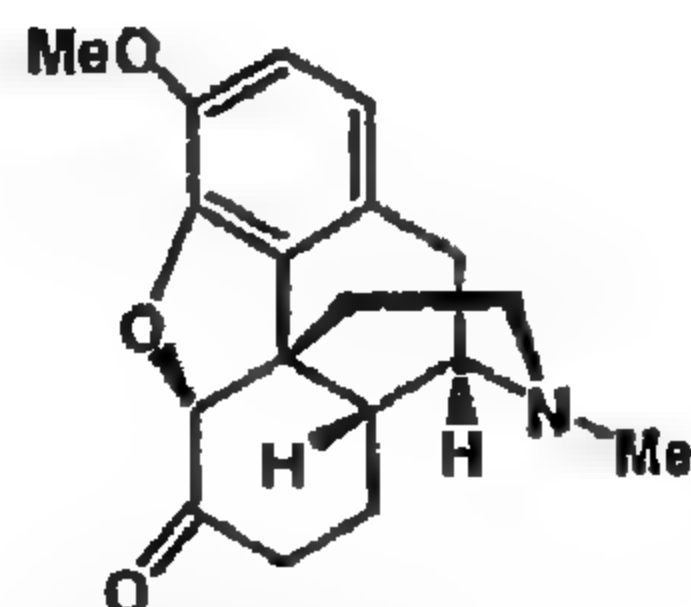
Vinorelbine (31)



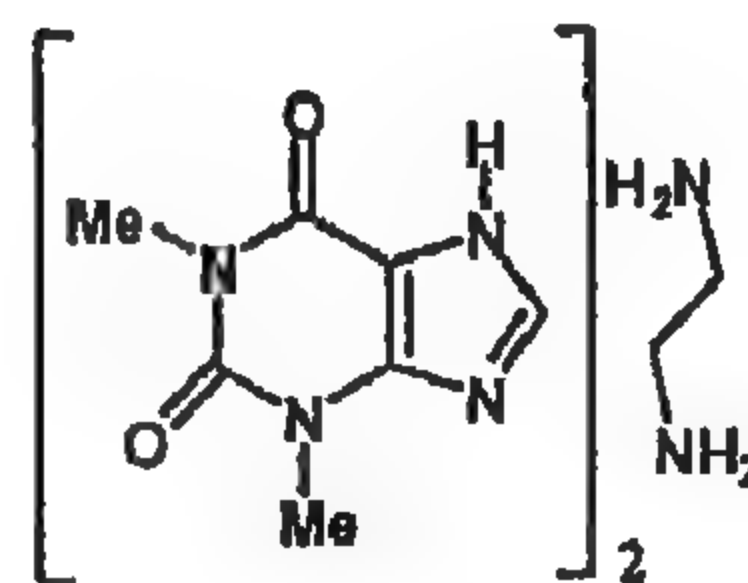
Irinotecan (32)



Aspirin (33)



Hydrocodone (34)



Aminophylline (35)

شكل 1-3. التركيب الكيماوي للمركبات الطبيعية (22-25) والمركبات المشتقة منها (26-35) المستخدمة كعقاقير.

المكتبات ويتم التعرف على عدد وكيمياء المركبات المعزولة من هذا النبات .

3. يهتم هذا الإتجاه بإنتاج المركبات الطبيعية من النبات بطرق غير تقليدية مثل استخدام مزارع الأنسجة لأنتاج أنواع معينة من المركبات ، كما تهتم بتحويل المادة الجينية للنبات لإنتاج مركبات معينة وهو ما يسمى Genetic manipulation.

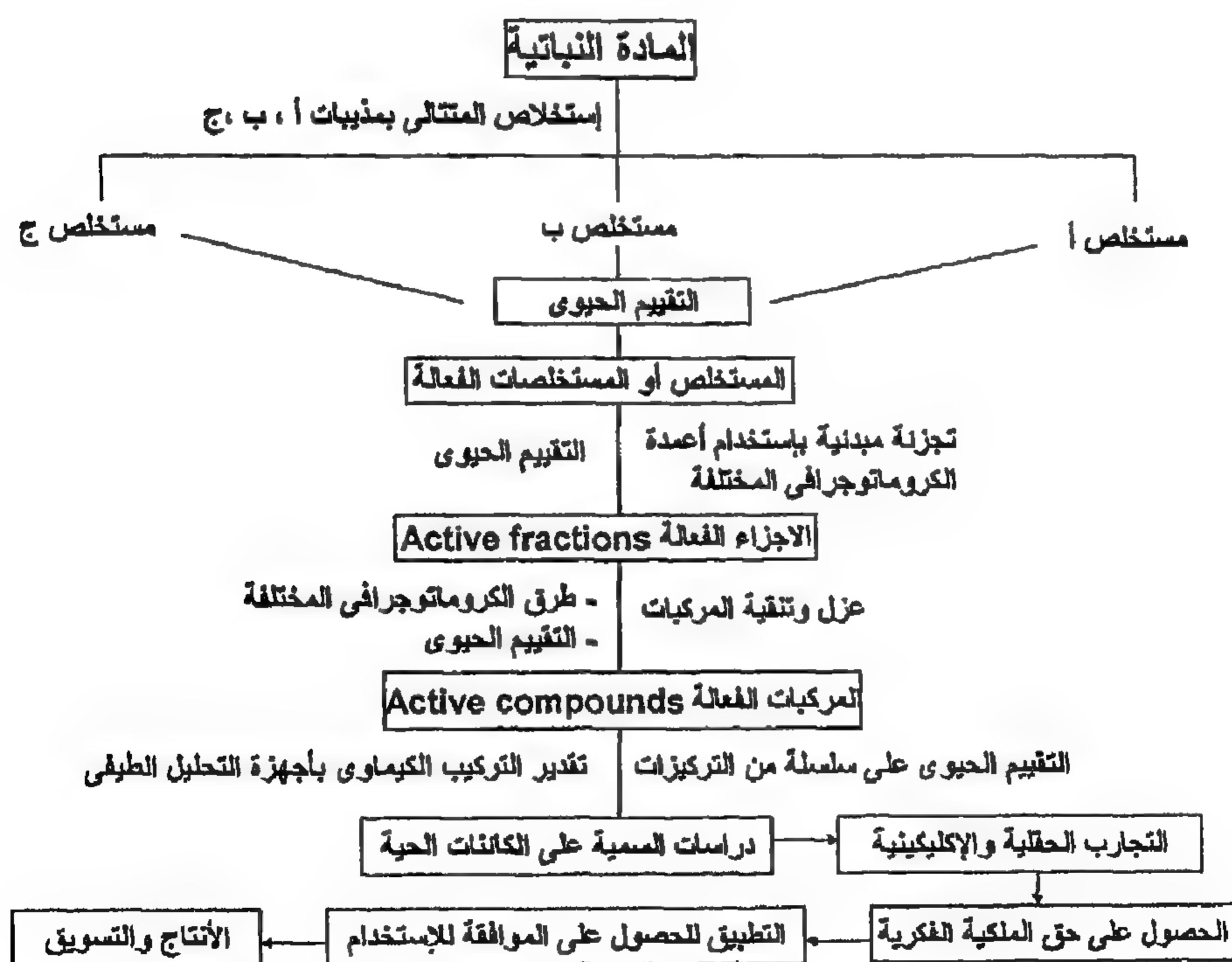
4. يركز هذا الإتجاه أكثر على الفاعلية البيولوجية قبل عزل المركبات الطبيعية. أى اختبارات التقييم الحيوى والفاعلية البيولوجية تكون على المستخلص الخام وعلى النواتج التجزئة للمستخلص الخام وفى النهاية على المركبات النقية المعزولة.

5. يتم اختيار النباتات تحت الدراسة معتمداً على الإستخدامات الطبية والطب الشعبى والاستخدامات التقليدية ويضاف إلى ذلك الإختيار العشوائى لعدد من النباتات لإختبار تأثيرها على أفة معينة أو مرض معين.

يوضح شكل 1-4 الخطوات التى يمر بها إنتاج المركب الطبيعى ، وهذه العملية معقدة جداً وغاية فى الصعوبة وتحتاج إلى وقت طويل وإمكانيات هائلة كما يحتاج إلى باحثين مميزين حتى يتمكنوا من عزل المركبات والتعرف عليها وإجراء التقييم الحيوى. ويجدر الإشارة هنا أن إحتمال الحصول على مركب أو منتج جديد ضعيف جداً وان هذه العملية تأخذ وقت ومجهود كبيرين.

9. دور التكنولوجيا الحيوية فى إنتاج العقاقير أو المركبات الفعالة بيولوجياً

استخدام التكنولوجيا الحيوية فى مجال المنتجات الطبيعية يمكن أن يأخذ شكل من الأشكال التالية: (1) إنتاج المركبات الطبيعية بواسطة زراعة الأنسجة. (2) إنتاج المركبات الطبيعية داخل عائل أو نبات معين وذلك عن طريق الهندسة الوراثية. (3) إنتاج مركبات جديدة عن طريق إدخال مركبات وسطية أو المركبات المحفزة فى مسار التخليق للمركبات سواء كانت هذه المحفزات كيميائية أو بيولوجية. (4) تحويل أو تعديل المركبات النباتية الطبيعية باستخدام الكائنات الحية الأخرى مثل الكائنات الحية الدقيقة.



شكل 1-4. الخطوات التى يمر بها إنتاج مركب طبيعى من النبات للاستخدام التجارى.

غالباً ما يكون استخدام البيوتكنولوجيا فى مجال كيمياء المنتجات الطبيعية بهدف حل مشكلة قلة كمية المركبات المعزولة أو النباتات المصدر لهذه المركبات وتقليل تكاليف الإنتاج والمحافظة على البيئة بتقليل الخل فى النظام البيئى. وسوف نعرض هنا مثال واحد لدور التكنولوجيا الحيوية فى هذا المجال. مركب (13) paclitaxel والذي يعزل من قلف ساق شجرة *Taxus bervifolia* ، وهذه الشجرة تأخذ 200 سنة لتكون ناضجة وجاهزة لأخذ القلف منها لإنتاج هذا المركب لذا فإن إنتاج هذا المركب لم يكن مستمر لقلة الكمية المعزولة من الشجرة أو لعدم توفر الشجرة ولذلك كانت هناك مشكلة فى إنتاج المركب للاستخدام فى التجارى. لم يتم الحصول على مصدر آخر لهذا المركب من أجناس *Taxus* الأخرى وفى المقابل تحضير المركب معملياً كان صعباً ويستغرق وقتاً طويلاً. أحد المصادر الجيدة لإنتاج هذا المركب هو إجراء تعديل كيميائى على المركب deacetylbaecatin III والموجود فى أوراق نبات *Taxus baccata* والذي يمكن زراعته بسهولة فى الصوب الزجاجية. هذه الطريقة بالرغم من إنها مستمرة وصديقة للبيئة لكن ما زالت تحتاج إلى 11 خطوة لتحضير المركب. فى عام 2002 م تم إنتاج هذا المركب عن طريق زراعة الأنسجة للنبات الصينى *Taxus chinensis* كما وجد أن هناك بعض المركبات المحفزة لإنتاج المركب مثل methyl jasmonate والـ ethylene و فطر *Aspergillus niger* أظهرت زيادة فى إنتاج paclitaxl بواسطة الخلايا.

زراعة الأنسجة تعتبر مفيدة جداً فى المعامل وفى الصناعة لأنها تتيح إنتاج المركبات الطبيعية تحت ظروف متحكم فيها وتعطى المنتج الطبيعى بدون التأثير بمشاكل النباتات المنتجة للمركبات مثل الظروف البيئية والمناخية والجغرافية السياسية كذلك تتيح هذه الطريقة تعديل مسار إنتاج المركبات

الطبيعية وكذلك زيادة كمية المنتج. كذا تمكن هذه الطريقة من إنتاج مشتقات المركبات الطبيعية وذلك بإضافة بعض المركبات الوسيطة أثناء التخليق.

المراجع

- Anekonda TS, Reddy PH, Can herbs provide a new generation of drugs for treating Alzheimer's disease? *Brain Res Brain Res Rev* 50:361–376, 2005.
- Anonymous, *Guidelines for the Treatment of Malaria*, World Health Organization, Geneva, 2006.
- Bahar M, Deng Y, Fletcher JN, Kinghorn AD, Plant-derived natural products in drug discovery and development: an overview, Ikan R, (ed.), in *Selected topics in the chemistry of natural products* World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. pp. 11-48, 2008.
- Balandrin MF, Kinghorn AD, Farnsworth NR, Plant-derived natural products in drug discovery: An overview, in Kinghorn AD, Balandrin MF, eds., *Human Medicinal Agents from Plants*, Symposium Series No. 534, American Chemical Society Books, Washington, DC, pp. 2–12, 1993.
- Balandrin, MF, Klocke, JA, Wurtele, ES, Bollinger WH, Natural plant chemicals: sources of industrial and medicinal materials. *Science* 228, 1154–1160, 1985.
- Cordell GA, Quinn-Beattie ML, Farnsworth NR, The potential of alkaloids in drug discovery, *Phytother Res* 15:183–205, 2001.
- Cragg GM, Newman DJ, Plants as a source of anti-cancer agents, *J Ethnopharmacol* 100:72–79, 2005.
- De Luca V, St Pierre B, The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis. *Trends Plant Science* 5: 168–173, 2000..

- DeSimone RW, Currie KS, Mitchell SA, Darrow JW, Pippin DA, Privileged structures: applications in drug discovery. *Comb Chem High Throughput Screen* 7: 473–493, 2004.
- Evans FJ, Natural products as probes for new drug target identification, *J Ethnopharmacol* 32:91–101, 1991.
- Exarchou V, Krucker M, van Beek TA, *et al.*, LC-NMR coupling technology: Recent advancements and applications in natural products analysis, *Magn Reson Chem* 43:681–687, 2005.
- Fabricant DS, Farnsworth NR, The value of plants used in traditional medicine for drug discovery, *Environ Health Perspect* 109(Suppl. 1):69–75, 2001.
- Fischbach MA, Walsh CT, Biochemistry. Directing biosynthesis, *Science* 314:603–605, 2006.
- Frankel OH, Brown AH, Burdon, JJ, *The Conservation of Plant Biodiversity*. Cambridge University Press, New York, 1995.
- GeissmanTA, Croat DHG, *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, Freeman, Cooper and Company, 1969.
- Gentry AH, Tropical forest biodiversity and the potential for new medicinal plants, in Kinghorn AD, Balandrin MF (eds.), *Human Medicinal Agents from Plants*, Symposium Series No. 534, American Chemical Society Books, Washington, DC, pp. 13–24, 1993.
- Gullo VP, Hughes DE, Exploiting new approaches for natural product drug discovery in the biotechnology industry, *Drug Discov Today* 2:281–286, 2005.

- Ikan R., The origin and the nature of natural products, Ikan R, (ed.), in *Selected topics in the chemistry of natural products* World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. pp. 1-9, 2008.
- Jaroszewski JW, Hyphenated NMR methods in natural products research. Part 1: Direct hyphenation, *Planta Med* 71:691–700, 2005.
- Jaroszewski JW, Hyphenated NMR methods in natural products research. Part 2: HPLC-SPE-NMR and other new trends in NMR hyphenation, *Planta Med* 71:795–802, 2005.
- Jarvis BB, Miller JB, Natural products, complexity and evolution, in Romeo *et al.* (eds.), *Biochemical Diversity and Redundancy in Biological Interactions*, Plenum Press, New York, 1996.
- Jones WP, Chin YW, Kinghorn AD, The role of pharmacognosy in modern medicine and pharmacy, *Curr Drug Targets* 7:247–264, 2006.
- Kinghorn AD, Farnsworth NR, Soejarto DD, Cordell GA, Swanson SM, Pezzuto JM, Wani MC, Wall ME, Oberlies NR, Kroll DJ, Kramer RA, Rose WC, Vite GD, Fairchild CR, Peterson RW, Wild R, Novel strategies for the discovery of plant-derived anticancer agents, *Pharm Biol* 41(Suppl.):53–67, 2003.
- Nakanishi K, A historical perspective of natural products chemistry in Barton D and Nakanishi K (eds.), *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol. 2, XXI–XXXVIII, Elsevier Publishers, 1995.

- Newman DJ, Cragg GM, Natural products as sources of new drugs over the last 25 years, *J Nat Prod* 70:461–477, 2007.
- Newman DJ, Cragg GM, Snader KM, Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002, *J Nat Prod* 66:1022–1037, 2003.
- Rao SR, Ravishankar GA, Plant cell cultures: Chemical factories of secondary metabolites, *Biotechnol Adv* 20:101–153, 2002.
- Rose JE, Behm FM, Westman EC, Kukovich P, Precessation treatment with nicotine skin patch facilitates smoking cessation, *Nicotine Tob Res* 8:89–101, 2006.
- Samuelsson G, *Drugs of Natural Origin: A Textbook of Pharmacognosy*, 5th Rev ed., Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 2004.
- Shibata S, A drug over the millennia: Pharmacognosy, chemistry, pharmacology of licorice, *Yakugaku Zasshi* 120:849–862, 2000.
- van Agtmael MA, Eggelte TA, van Boxtel CJ, Artemisinin drugs in the treatment of malaria: From medicinal herb to registered medication, *Trends Pharmacol Sci* 20:199–205, 1999.
- Wang C, Wu J, Mei X, Enhancement of taxol production and excretion in *Taxus chinensis* cell culture by fungal elicitation and medium renewal, *Appl Microbiol Biotechnol* 55:404–410, 2001.
- Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT, Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure

of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*, *J Am Chem Soc* 93:2325–2327, 1971.

2. التخليق الحيوى للمنتجات الطبيعية النباتية

Biosynthesis of Plant Natural products

1. مقدمة

النباتات تنتج عدد ضخم من المركبات الطبيعية والمتنوعة فى التركيب الكيماوى. تشير الإحصاءات أن عدد هذه المركبات يزيد عن 200000 مركب . هذه المركبات عادة ما يطلق عليها نواتج الهضم الثانوية secondary metabolites تمييزاً لها عن نواتج الهضم الأولية primary metabolites والتي تكون ضرورية لنمو النبات وتكاثره وتطوره. أى أنه وبمعنى آخر فإنه يمكن تقسيم المركبات الطبيعية التى ينتجها النبات إلى ثلاث أقسام رئيسية وهى: القسم الأول وهى المركبات الموجودة بالخلايا والتى تلعب دوراً أساسياً فى عمليات البناء وتكاثر الخلايا وتشمل الأحماض النووية والأحماض الأمينية الأساسية والسكريات وتعرف بنواتج الهضم أو الأيض الأولية. القسم الثانى وهى المركبات كبيرة الوزن الجزيئى والتى تسمى البوليمرات مثل السليلوز واللجنين والبروتينات والتى تكون الأغشية والجدر الخلوية. القسم الثالث هى المركبات التى تكون مميزة لعدد محدود من الأنواع والتى تعرف بنواتج الهضم الثانوية. كما يمكن القول هنا أن نواتج الهضم الأولية أو المركبات الأولية تحدث تأثيرها البيولوجى داخل الخلية التى تكونت فيها فى حين أن المركبات الثانوية فإنها تحدث تأثيرها على كائنات أخرى لذلك فهى حظيت بالكثير من الاهتمام.

المركبات الثانوية كان يشار إليها قديماً على أنها عديمة الفائدة للنبات أو ليس لها وظيفة في النبات وأنها من المخلفات waste products. لكن مع تطور علم البيئة ecology أصبح واضحاً أن لهذه المركبات دوراً مهماً لتفاعل النبات مع الظروف المحيطة به سواء كانت عوامل بيئية حية أو غير حية. فيمكن أن تعمل على سبيل المثال كمواد دفاعية ضد الحشرات ومسببات الأمراض النباتية ، أو كصبغات نباتية تعمل على جذب الحشرات التي تقوم بالتلقيح أو كferomones أو مركبات ناقلة للرسائل أو الإشارات. أى أن لهذه المركبات دور تنظيمي للعلاقة بين النبات والكائنات الحية الأخرى المحيطة به. في هذا الصدد لا يفوتنا التنويه أن لعدد من هذه المركبات تأثيراً مانعاً للتغذية وطارداً وجاذباً للحشرات والحيوانات الأخرى. على الجانب الآخر هناك دور مهم للمركبات الثانوية حيث وجد أن هناك علاقة بين التركيب الكيماوى للنباتات والوضع التقسيمي لها وهذا ما يعرف Chemotaxonomy.

المركبات الفعالة بيولوجياً الموجودة في النباتات الطبية و العطرية والسامة والتي تم دراستها والتعرف عليها هي مركبات ثانوية، وتقول بعض الإحصاءيات أن أكثر 40% من الأدوية من مصادر طبيعية أو أصلها طبيعي.

المركبات الثانوية يمكن أن تقسم على أكثر من أساس مثل التركيب الجريئ و النشاط البيولوجي وطبيعية التخليق داخل النبات. تركيب هذه المركبات يبدو وأنه شديد التنوع وأن هناك العديد من الأقسام للمركبات الطبيعية، لكن النظرة المتعمقة تظهر أن العديد من هذه المركبات تتبع مجموعة واحدة من المركبات والتي لها مسلك تخليقي معين داخل النبات. في بعض المراجع والكتب نجد أن هناك أقسام عديدة للمركبات الطبيعية لكن في الحقيقة

أن هذه المجموعات ما هي إلا تحت أقسام. وعليه تقسم المنتجات الطبيعية إلى أربع أقسام رئيسية هي

- 1- القلويدات Alkaloids
 - 2- الفينيل بروبانويدات Phenylpropanoids
 - 3- البوليكتيدات Polyketides
 - 4- التربينات Terpenoids
- وتضيف بعض المراجع قسمين آخرين هما
- 5- الأحماض الأمينية والبيبتيدات الخاصة Specialized amino acids and peptides
 - 6- الكربوهيدرات أو السكريات الخاصة Specialized carbohydrates

يتفرع من هذه الأقسام كل تحت الأقسام الأخرى للمنتجات الطبيعية والتي هي عديدة ومتنوعة.

2. تخليق المركبات الطبيعية داخل النبات

النباتات تخلق العديد من المركبات الطبيعية المتباينة في التركيب ويمر تخليق المركبات بعمليات كيميائية معقدة ومتتالية مثل عمليات الأكسدة والإختزال والإضافة والبلمرة والتكثيف والتكسير وإعادة التنظيم. كل هذه العمليات تتم بنظام دقيق يهر المنشغلين بالكيمياء، أى يمكن اعتبار النبات مصنع للمركبات، هذه المركبات أما مركبات أولية أو مركبات ثانوية. وعادة ما

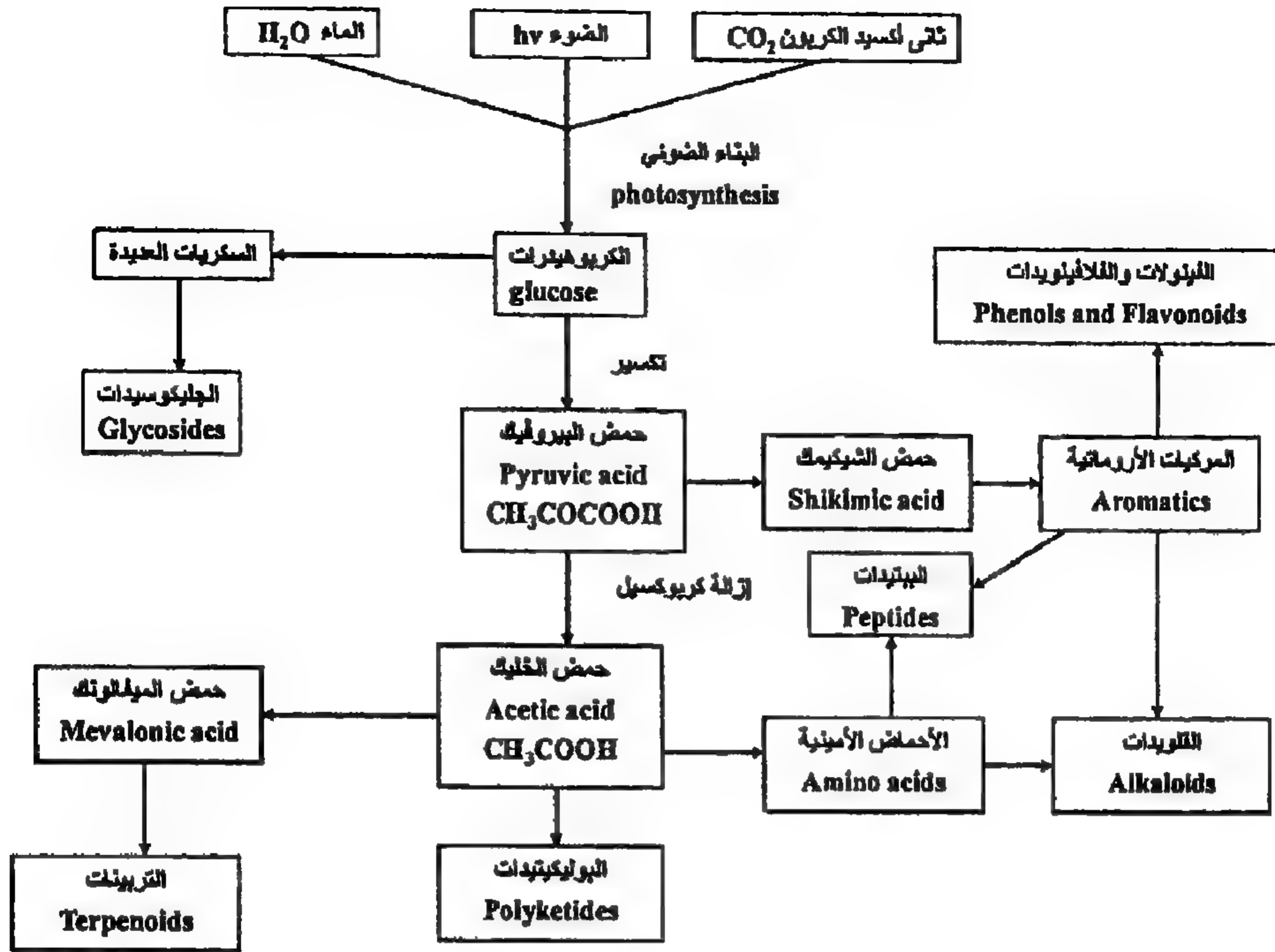
يبدأ تخليق المركبات داخل النبات من المركبات غير العضوية مثل الماء وثاني أكسيد الكربون وفي وجود الضوء حيث يقوم النبات بعملية البناء الضوئي photosynthesis حيث يبدأ تخليق أول مركب وهو الجلوكوز. يلي ذلك دخول الجلوكوز في عدد من العمليات الكيميائية والتفاعلات والدورات ليعطى عدد من المركبات المختلفة. حيث يتكون عدد من الأحماض الهامة والتي هي المفاتيح لتخليق المركبات الثانوية مثل حمض الخليك acetic acid و حمض البيروفيك pyruvic acid وحمض الشيكيمك shikimic acid ، ومن هذه الأحماض تخلق أنواع المركبات الطبيعية المختلفة.

يوضح شكل 2-1 مخطط مبسط لتصوير تخليق المركبات الثانوية داخل النبات وفيه نجد أن الجزئ الأول الذي تكون هو الجلوكوز والذي يحدث له عملية بلمرة ويكون السكريات العديدة والتي أحد صورها الجليكوسيدات glycosides ، وإذا حدث تحطم لجزئ الجلوكوز فإنه يعطى حمض البيروفيك والذي من خلاله يأخذ التخليق مسارين ، إما أن يحدث له إزالة الكربوكسيل ويكون حمض الخليك وإما أن يتحول إلى حمض الشيكيمك shikimic acid والذي يتحول بعد ذلك إلى المركبات الأروماتية aromatic compounds والتي تتحول إلى المركبات الفينولية phenolic compounds وأيضا من خلاله يمكن أن تتخلق القلويدات alkaloids. أما حمض الخليك فيتحول إلى حمض الميفالونك mevalonic acid والذي يكون الأساس في تخليق التربينات terpenes or terpenoids ، وإما أن يتحول إلى أحماض أمينية amino acids والتي بدورها تعطى القلويدات ، كما أن حمض الخليك يكون الطريق لتكوين البوليكتيدات polyketides .

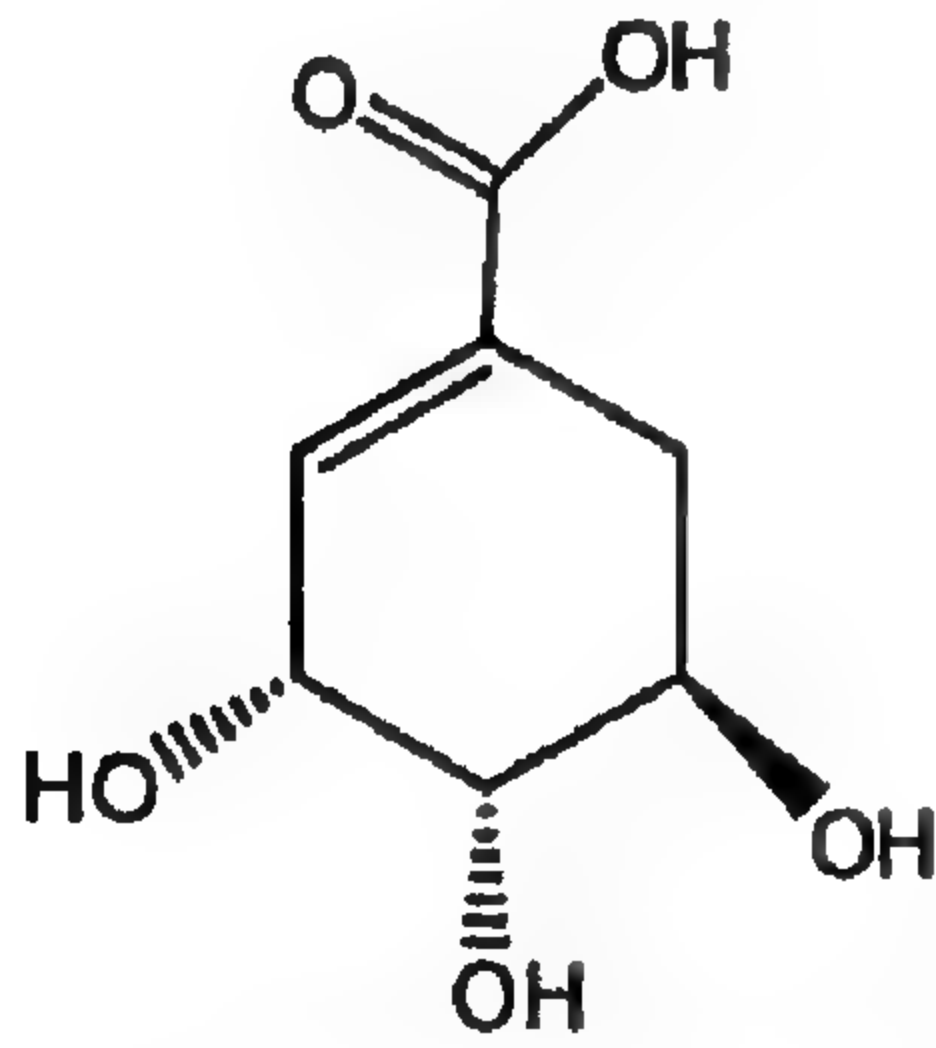
التركيب الكيماوى لكل من حمض الشيكيمك shikimic acid و حمض الميفالونك mevalonic acid موضح في شكل 2-2.

3. التخليق الحيوي لمركبات الفيناييل بروبانويدات Phenylpropanoids biosynthesis

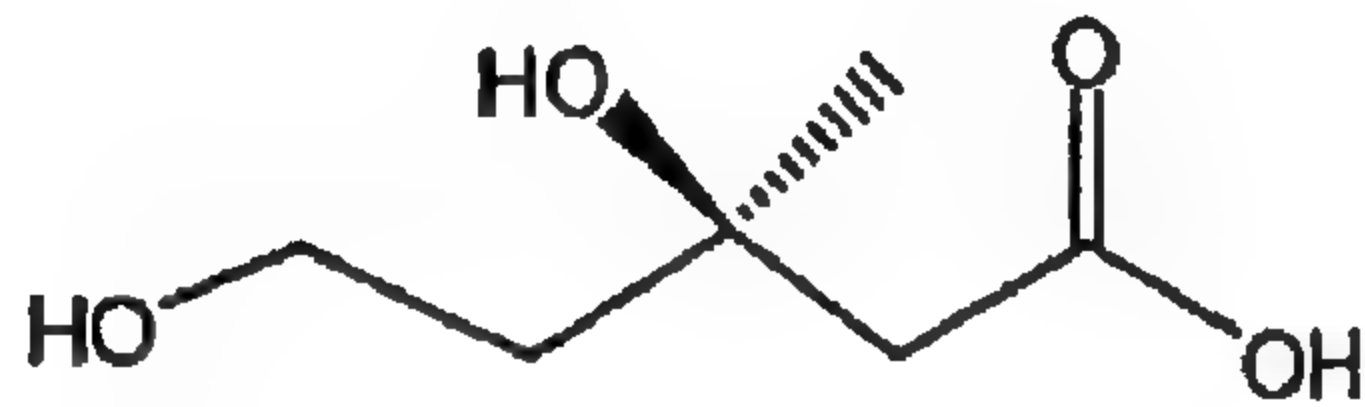
هذه المركبات تحتوى على حلقة أروماتية متصلة بسلسلة جانبية بها ثلاث ذرات كربون ولذلك يرمز لها فى المراجع العلمية بـ C_6-C_3 . يبدأ تخليق هذه العائلة الكبيرة من المركبات المتنوعة من الحمض الأميني الفيناييل الانين phenylalanine amino acid ، وكما هو معروف فإن هذا الحمض الأميني يتم تخليقه من حمض الشيكيمك. شكل 2-3. يوضح مسار تخليق هذه المركبات داخل النبات. حيث تبدأ عملية التخليق بتفاعل أوتكثيف مركب الفوسفوانول بيروفيت phosphate enolate مع مركب erythrose 4-phosphoenolpyruvate لإعطي حمض هيبتولوسونك heptulosonic acid والذي به سبع ذرات كربون. إزالة الفوسفات و حدوث تكثيف مع أنوليت enolate يعطي حمض 3-هيدروكونيك 3-hydroquinic acid ، إزالة الماء من هذا الجزئ الأخير يعطي حمض الديهيدروشيكيك dehydroshikimic acid والذي يتحول بدوره لاحقا إلى حمض الشيكيمك shikimic acid . هذا الأخير يكون إستر مع phosphate enolate ويعطي حمض الكوريسيميك chorismic acid والذي يحدث له إعادة تنظيم rearrangement يعطي حمض البريفينك prephenic acid . إزالة الكربوكسيل من هذا الحمض الأخير وإضافة مجموعة أمين يعطي الحمض الأميني الفيناييل الانين phenylalanine . هذا الحمض الأميني يتحول إلى حمض الباراكيوماريك أو حمض 4-هيدروكسي سيناميك وذلك بمساعدة أنزيم phenylalanine ammonia-lyase (PAL)



شكل 2-1. مخطط عام لتخليق الأقسام الرئيسية للمركبات الطبيعية الثانوية.



Shikimick acid



Mevalonic acid

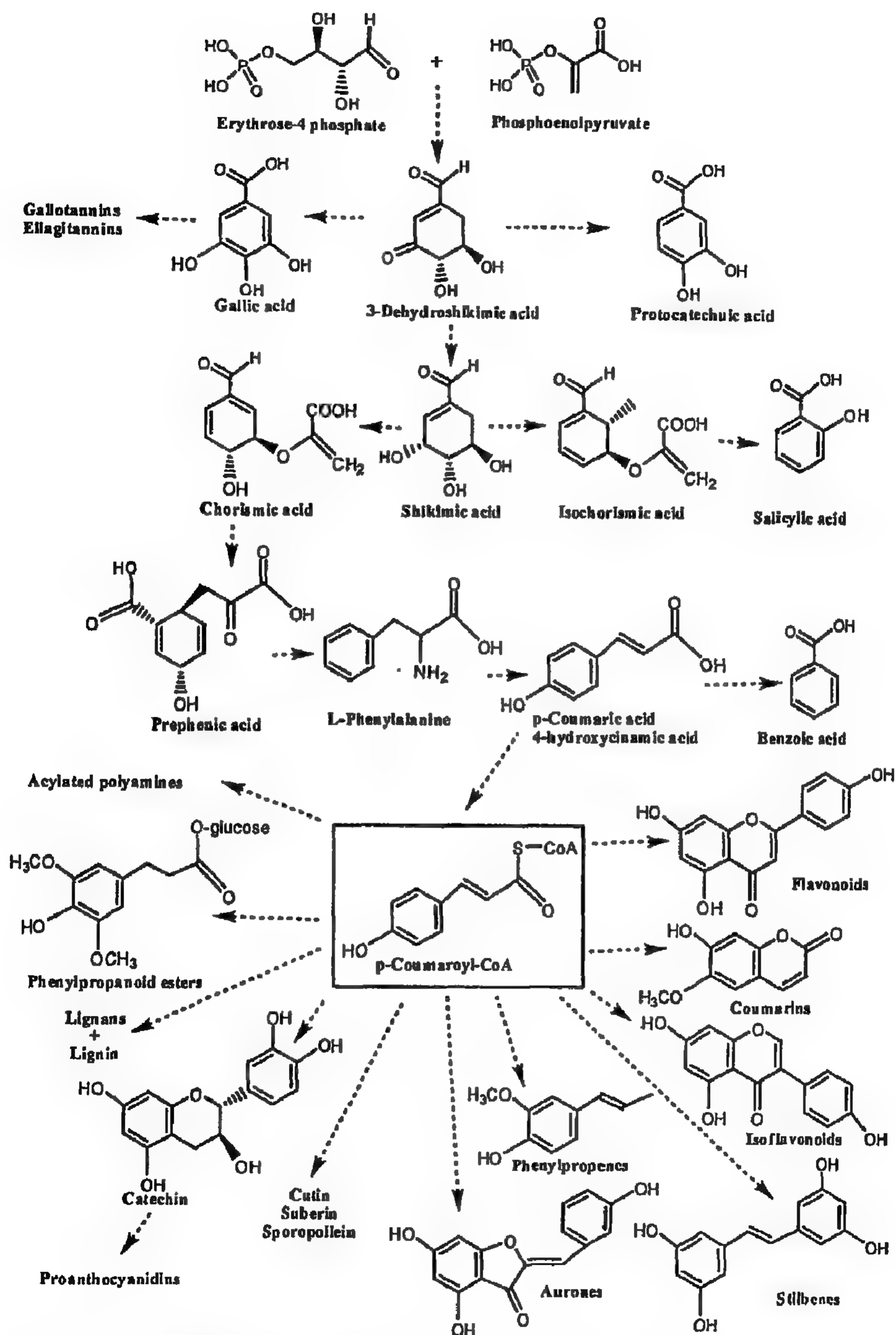
شكل 2-2. التركيب الكيميائي لحمض الشيكيمك shikimic acid والميفالونك mevalonic acid .

ثم بعد ذلك يتحول إلى p-coumaroylCoA والذي من خلاله تخلق أغلب مجموعات هذه المركبات كما هو موضح في شكل 2-3. أيضا يكون لعدد من الأحماض المذكورة سابقاً دوراً في تخليق بعض المركبات الأخرى.

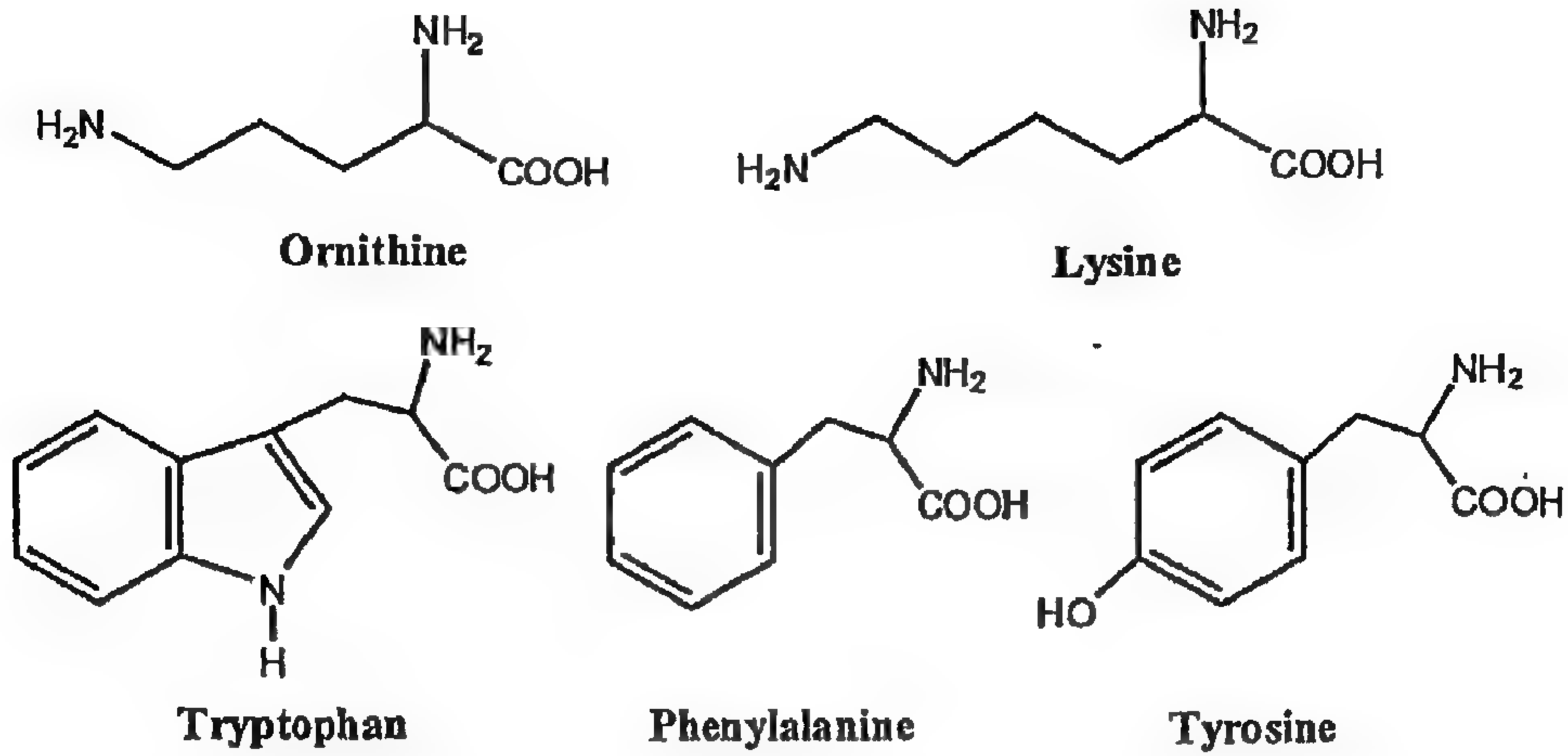
4. تخليق القلويدات Alkaloids biosynthesis

القلويدات هي مجموعة من المركبات المتنوعة والتي تحتوي على نيتروجين ولها درجة من القاعدية. غالبية مركبات القلويدات تخلق من خلال عدد محدود من الأحماض الأمينية. وعليه فإن أحد طرق تقسيم القلويدات هو التقسيم على أساس الحمض الأميني المشتقة منه. وتنقسم القلويدات على هذا الأساس إلى المجموعة المشتقة من حمض الليسين lysine أو الأورثينين ornithine والمجموعة المشتقة من الفينيل ألانين phenylalanine أو التيروسين tyrosine والمجموعة الثالثة المشتقة من حمض الترايبتوفان Tryptophan. بالإضافة إلى أنواع أخرى من القلويدات مثل القلويدات الإستيرودية steroidal alkaloids والتي فيها يتم إدخال النيتروجين بعد إكمال الهيكل الكربوني. يوضح شكل 2-4 التركيب الكيماوي للأحماض الأمينية المشتقة منها القلويدات، والتي تعتبر البوادي precursors في تخليق القلويدات.

تعتبر عملية إزالة الكربوكسيل decarboxylation من الأحماض الأمينية هي الخطوة الأولى نحو تخليق القلويدات. وتتم هذه العملية كما هو موضح في شكل 2-5. حيث يحدث هجوم محب للشحن الموجبة nucleophilic attack لمجموعة الأمين في الحمض الأميني لمجموعة الألدهيد في مساعد الأنزيم pyridoxal phosphate. المركب الوسيط الناتج هو عبارة عن الإيمين imine يحدث له إزالة كربوكسيل ويعطى أيون الكاربينيوم والذي فيه الشحنة السالبة غير محددة المكان. بعد ذلك يحدث عملية



شكل 2-3. مسارات تخليق الأقسام الرئيسية لمركبات الفيناييل بروبانويدات Phenylpropanoids داخل النبات.

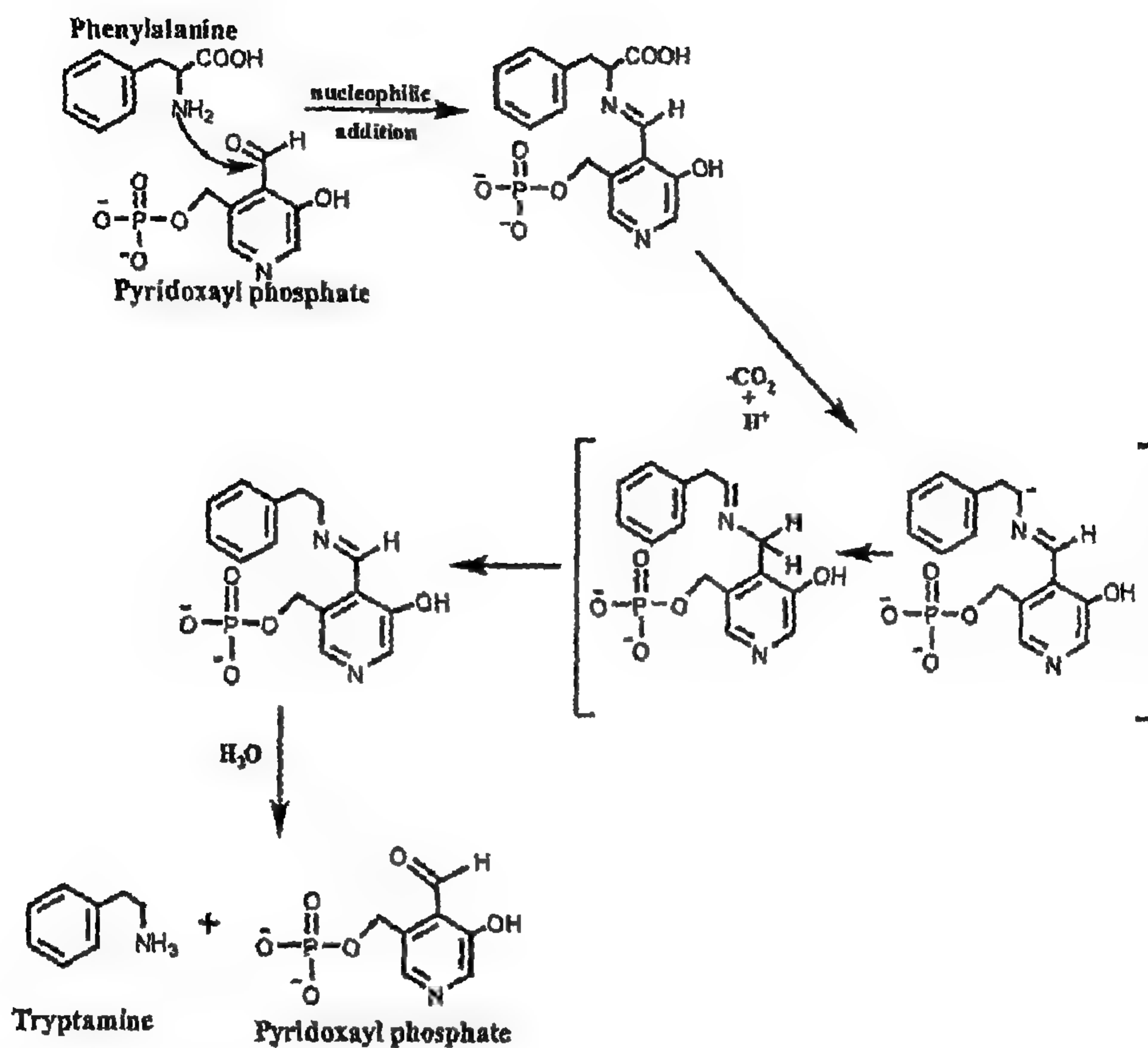


شكل 2-4. التركيب الكيماوى للأحماض الأمينية المشتقة منها معظم أنواع القلويدات.

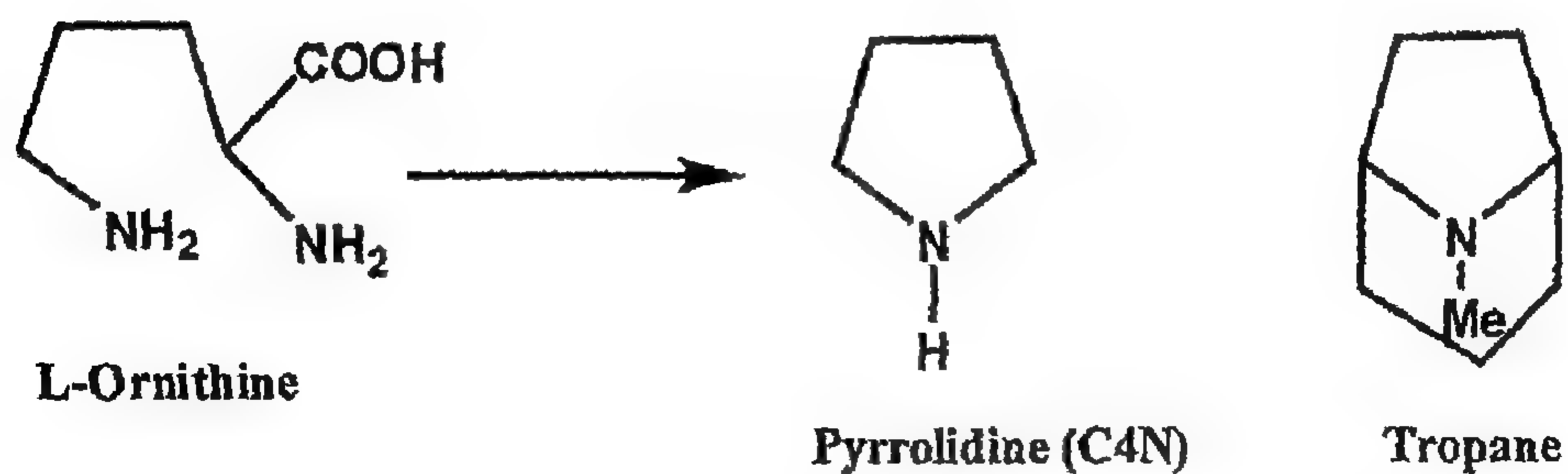
إضافة هيدروجين protonation ثم التحلل المائى ليعطى الترابتامين tryptamine ثم يتحرر مركب pyridoxyl phosphate.

أ. القلويدات المشتقة من الحمض الأمينى الأرونيثين Ornithine

هذا الحمض ينتج فى النبات من حمض الجلوتاميك L-glutamic acid وهذا الحمض يحتوى على مجموعتين أمين ألفا والجاما ، وعادة ما تدخل مجموعة الجاما والسلسلة الكربونية فى تكوين القلويدات بعد إزالة مجموعة الكربوكسيل وعليه تتكون قلويدات البيروليدين pyrrolidine والتي لها نظام حلقى C4N وهذه الحلقة أيضا موجودة فى قلويدات التروبان tropane alkaloids كما هو موضح فى شكل 2-6. ومن هنا يتضح أن حمض الأرونيثين يتكون منه نوعين من القلويدات وهما pyrrolidine و tropane ، ومن أمثلة القلويدات التى تتبع هذه المجموعة الكوكايين cocaine الهيجرين hygrine والهيوسيومين hyoscyamine .



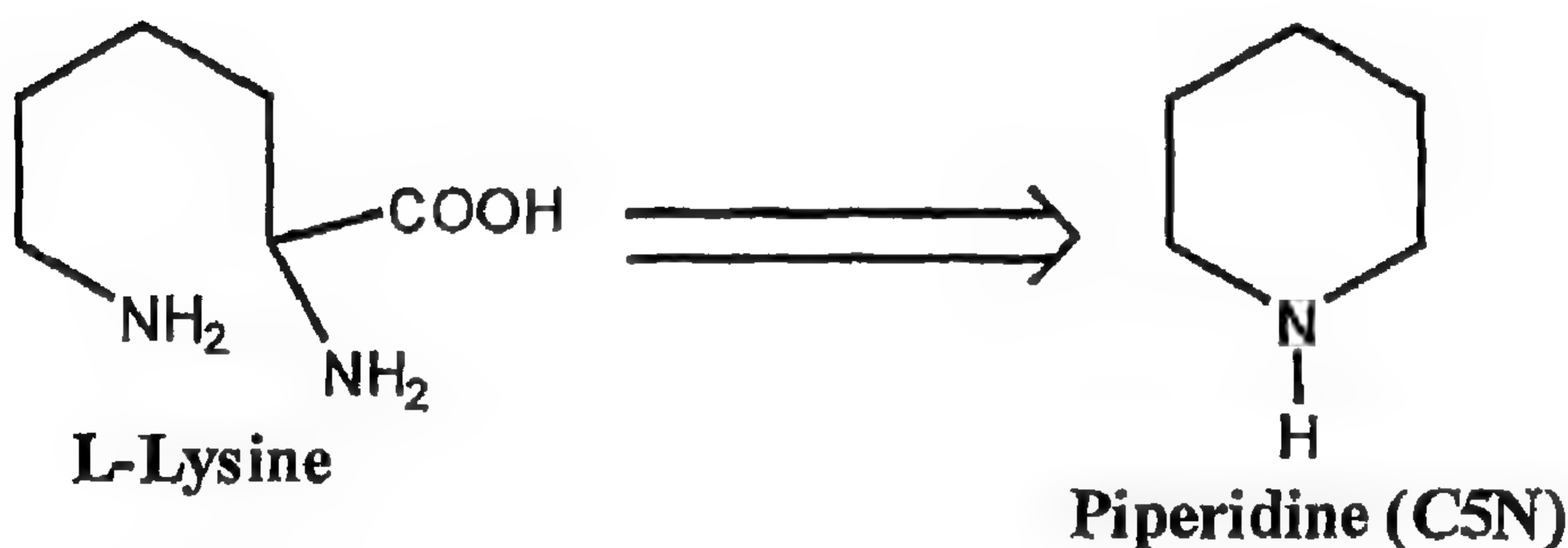
شكل 5-2. عملية إزالة الكربوكسيل decarboxylation في الأحماض
الأمينية.



شكل 6-2. الحمض الإميني الأرونيثين والقلويدات المشتقة منه.

ب. القلويدات المشتقة من الحمض الأميني الليسين Lysine

هذا الحمض يدخل فى تخليق قلويدات البيريدين piperidine و البيريدين pyridine و الكينوليزدين quinolizidine وهو مشابه لحمض الأروثيين عدا أنه يحتوى على مجموعة ميثيلين زيادة methylene group والتي تعطى الحلقة السداسية piperidine (C5N) للقلويدات المشتقة من هذا الحمض بدلاً من الحلقة الخماسية فى حالة حمض الأروثيين، كما هو موضح فى شكل 2-7. من أمثلة القلويدات التى تتبع هذا القسم الأنافرين anaferine والسيدامين sedamine و البليتين pelletierine و النيكوتين nicotine .



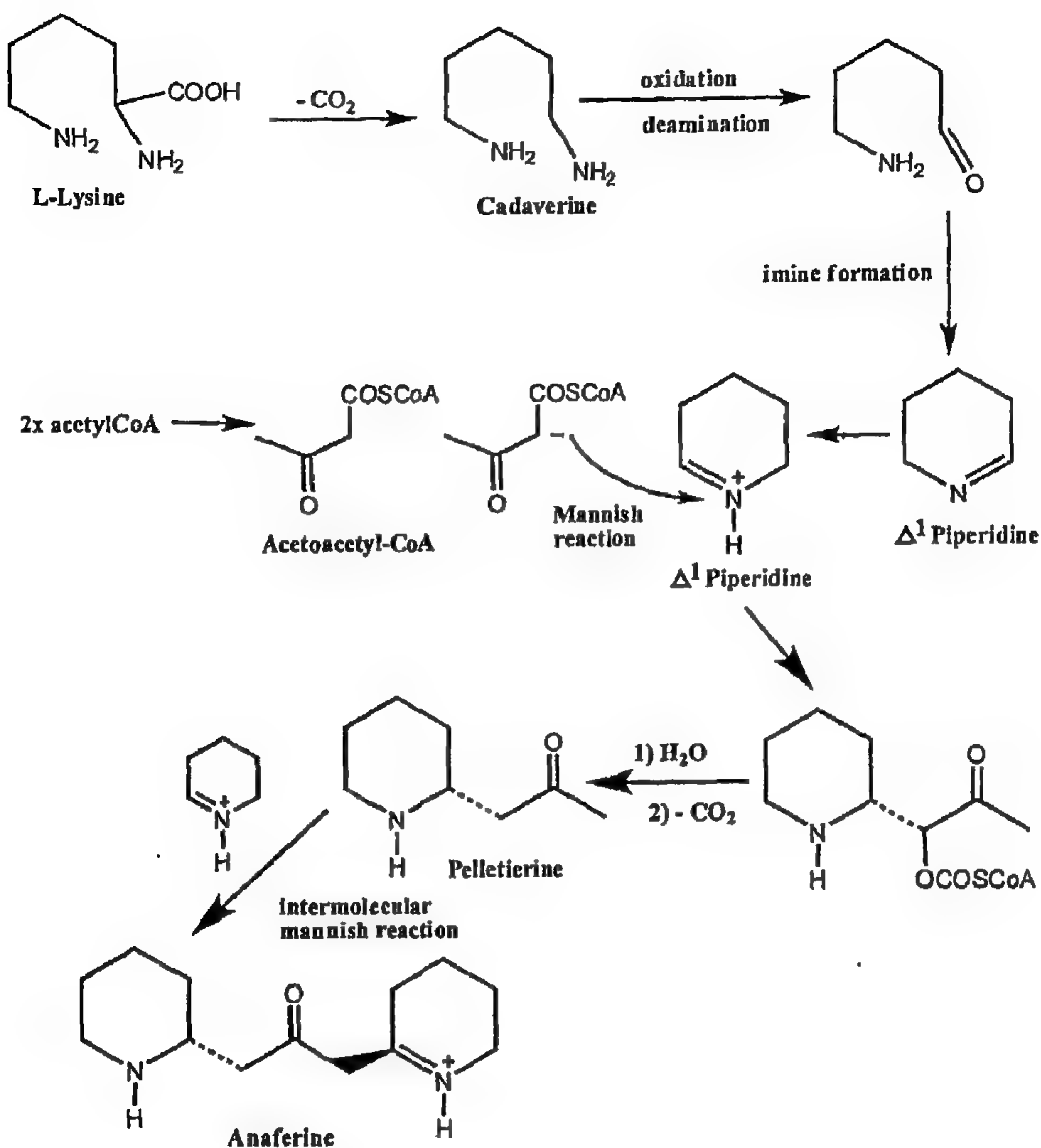
شكل 2-7. الحمض الإمينى الليسين وتحولة إلى حلقة البيريدين السداسية.

وسوف نتطرق إلى مثال لتخليق واحد من القلويدات التى تشتق من هذا الحمض وهو قلويد الأنافرين anaferine وهو مركب شائع الوجود فى نبات *Wirhania somnifera* من العائلة البانجانجية وله استخدامات طبية من أزمنة قديمة. حيث يحدث تحول لحمض الليسين إلى ملح البيريدين piperdeine salt وبعد ذلك يحدث مهاجمته بواسطة جوهـر محب للشحن الموجبة nucleophilic attack وهو ايون الأسيتواسيتايل كو انزيم أ acetoacetyl-CoA وذلك من خلال ما يعرف بتفاعل Mannich like reaction ، المركب الوسطى الناتج يحدث له تحلل مائى ثم إزالة كربوكسيل

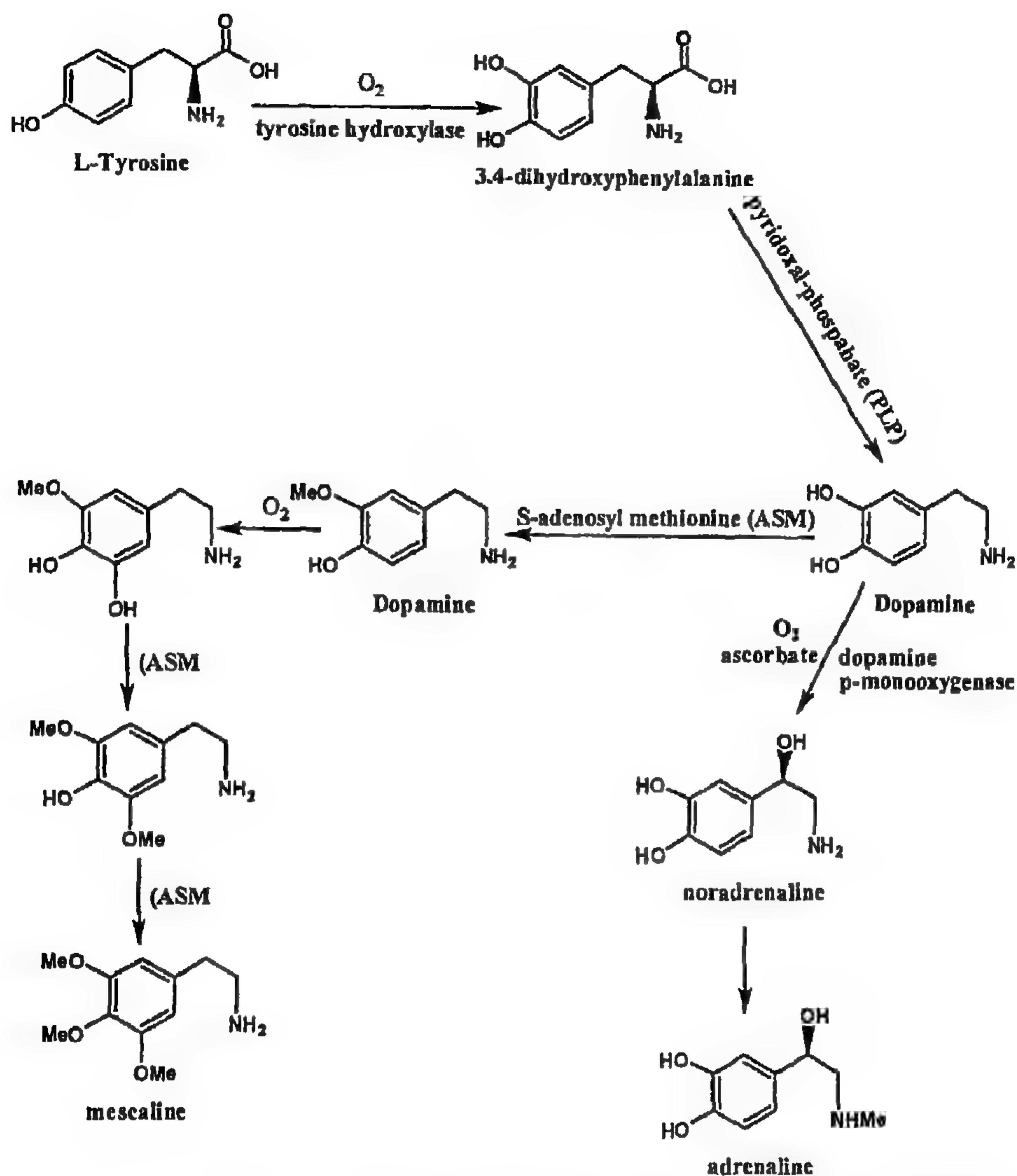
ويعطى قلويد pelletierine ثم تضاف حلقة piperidine إلى المركب الناتج ليعطى الأنافرين anaferine كما هو موضح في شكل 2-8.

ج. القلويدات المشتقة من الحمضين الأمينيين الفيناييل
الأنين Phenylalanine والتيروسين Tyrosine

هذان الحمضان يدخلان في تخليق العديد من القلويدات ومن أمثلة المركبات التي يتم تخليقها من هذين الحمضين الدوبامين dopamine و والأبينفرين epinephrine والمسكالين mescaline والإفيدرين ephedrine والكوديين codeine والمورفين morphine . يوضح شكل 2-9 تخليق عدد من القلويدات. أول خطوة لتخليق هذه المركبات هو إضافة مجموعة هيدروكسيل على حمض التيروسين L-tyrosine ليعطى 3,4-dihydroxytyrosine وذلك بمساعدة أنزيم tyrosine hydroxylase بعد ذلك يحدث إزالة الكربوكسيل ويتحول إلى 3,4-dihydroxyphenylethylamine والذي يسمى dopamine ويحدث إضافة مجموعة هيدروكسيل أخرى على dopamine بمساعدة dopamine-b-monoxygenase ليعطى noradrenaline وبعد ذلك يحدث إضافة مجموعة ميثيل لهذا المركب بمساعدة أنزيم phenylethanolamine-N-methyl transferease ليعطى adrenaline . بالإضافة إلى ذلك فإن dopamine يمكن أن تحدث له إضافة هيدروكسيل على الحلقة الأروماتية وكذلك إضافة مجموعة ميثيل ليعطى mescaline .



شكل 2-8. مسار تخليق قلويد الأنافرين anaferine من الحمض الإميني الليسين.

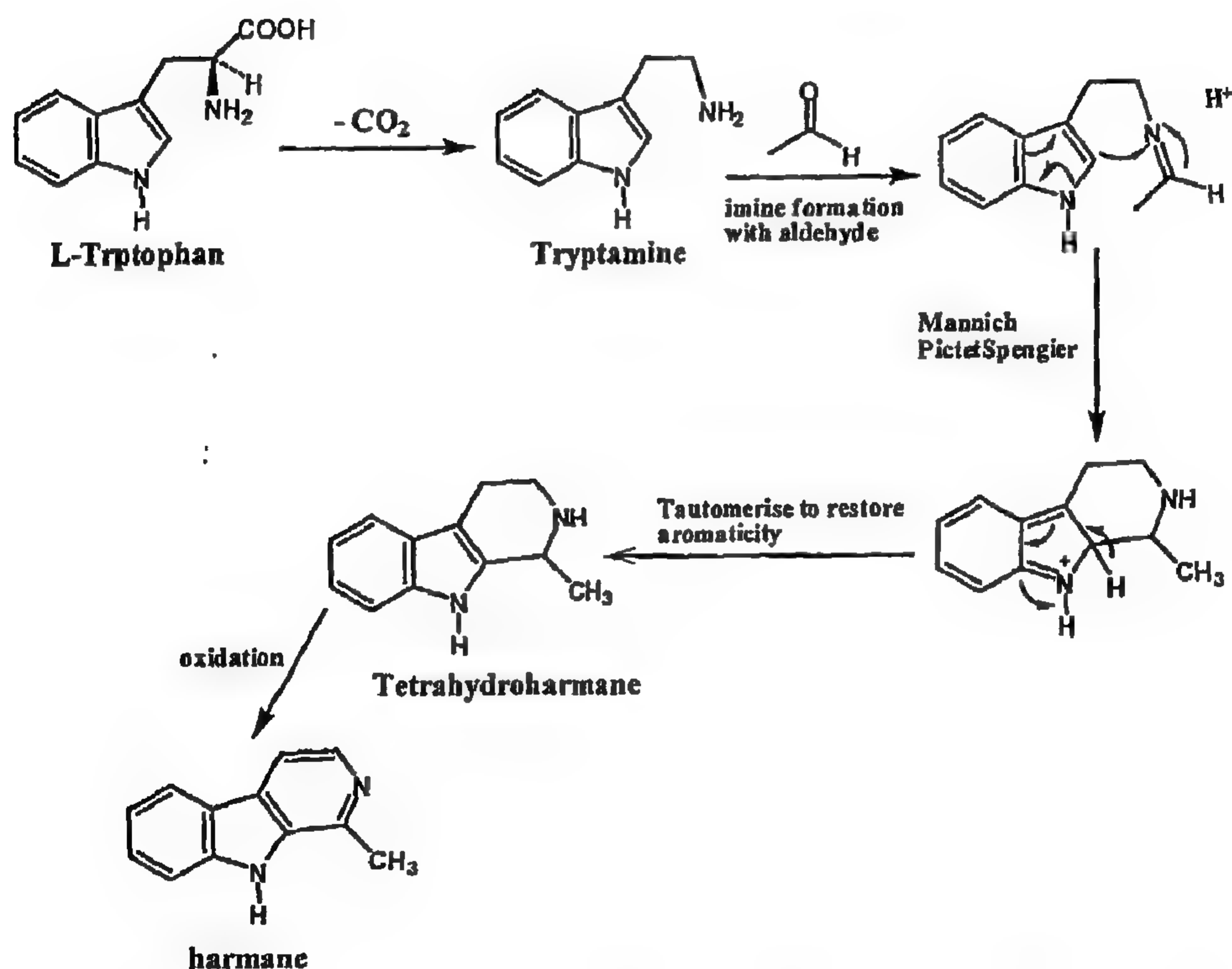


شكل 2-9. تخليق عدد من القلويدات من حمض التيروسين.

٤. القلويدات المشتقة من الحمض الأميني التربتوفان Tryptophan

حمض التربتوفان هو حمض أميني أروماتي يحتوي على حلقة أندول ويدخل في تكوين عدد كبير من القلويدات التي تحتوي على الأندول ، ومن أمثلة هذه القلويدات السماتريبتان sumatriptan و الإليتريبتان eletriptan والهرمين harmane و الفينبلاستين vinblastine و الأجماليسين

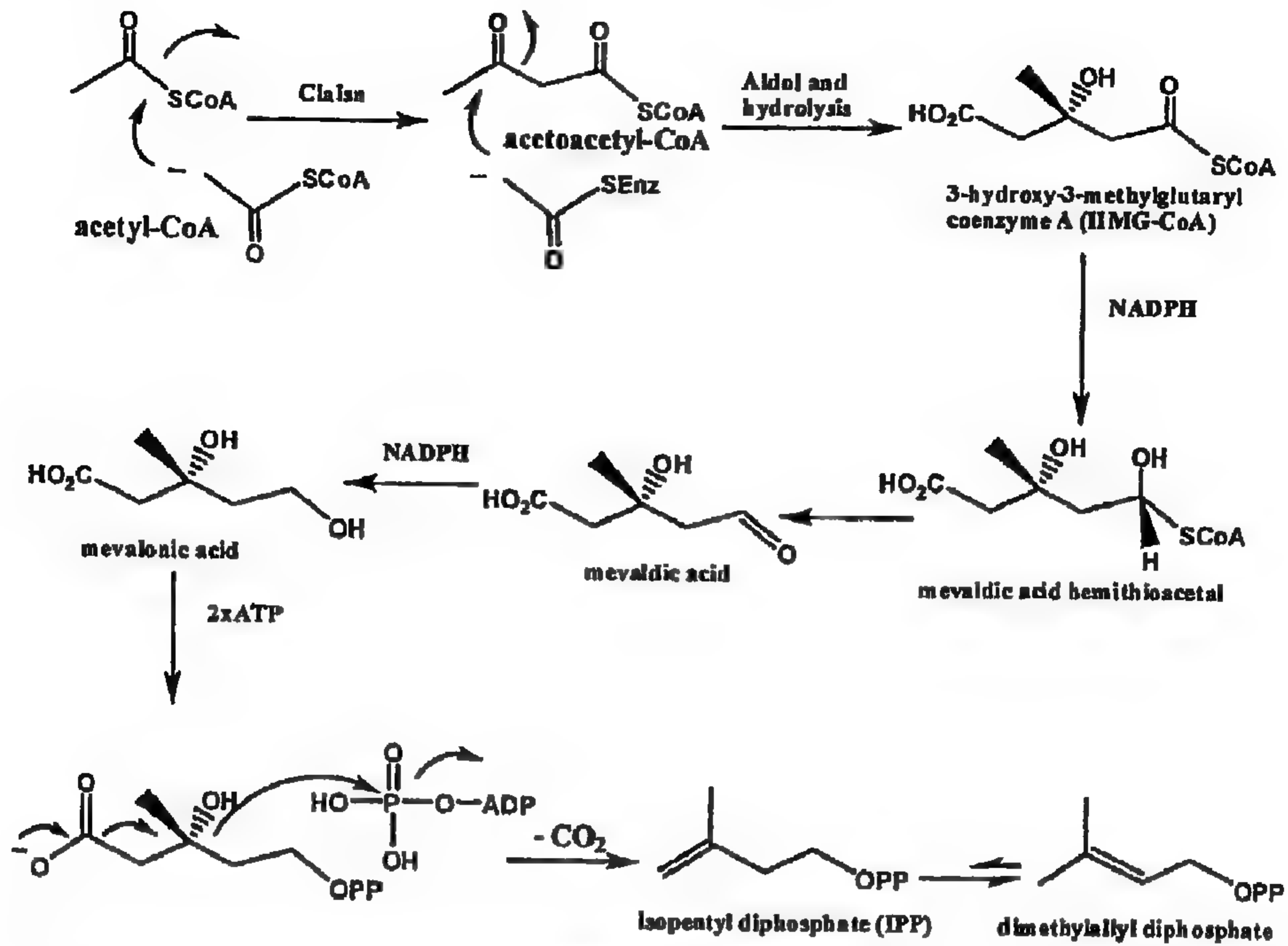
ajmalicine و السيرينترين serpentrine. والمثال التالي يوضح تخليق
 قلويد الهرمين harmane من حمض التريبتوفان وكما هو موضح في شكل 2-10
 فإن أول خطوات التخليق تبدأ بإزالة الكربوكسيل من الحمض ليعطى
 tryptamine والذي يهاجم بعد ذلك بواسطة ألدهيد ليعطى الإيمين imine
 والذي يحدث له تنظيم داخلي ليعطى tetrahydroharmane والذي يحدث
 له أكسدة ليتحول إلى الهرمين harmane .



شكل 2-10. تخليق قلويد الهرمين من الحمض الأميني
 التريبتوفان Tryptophan .

5. تخليق التربينات (Terpenes (terpenoids or isoprenoids)

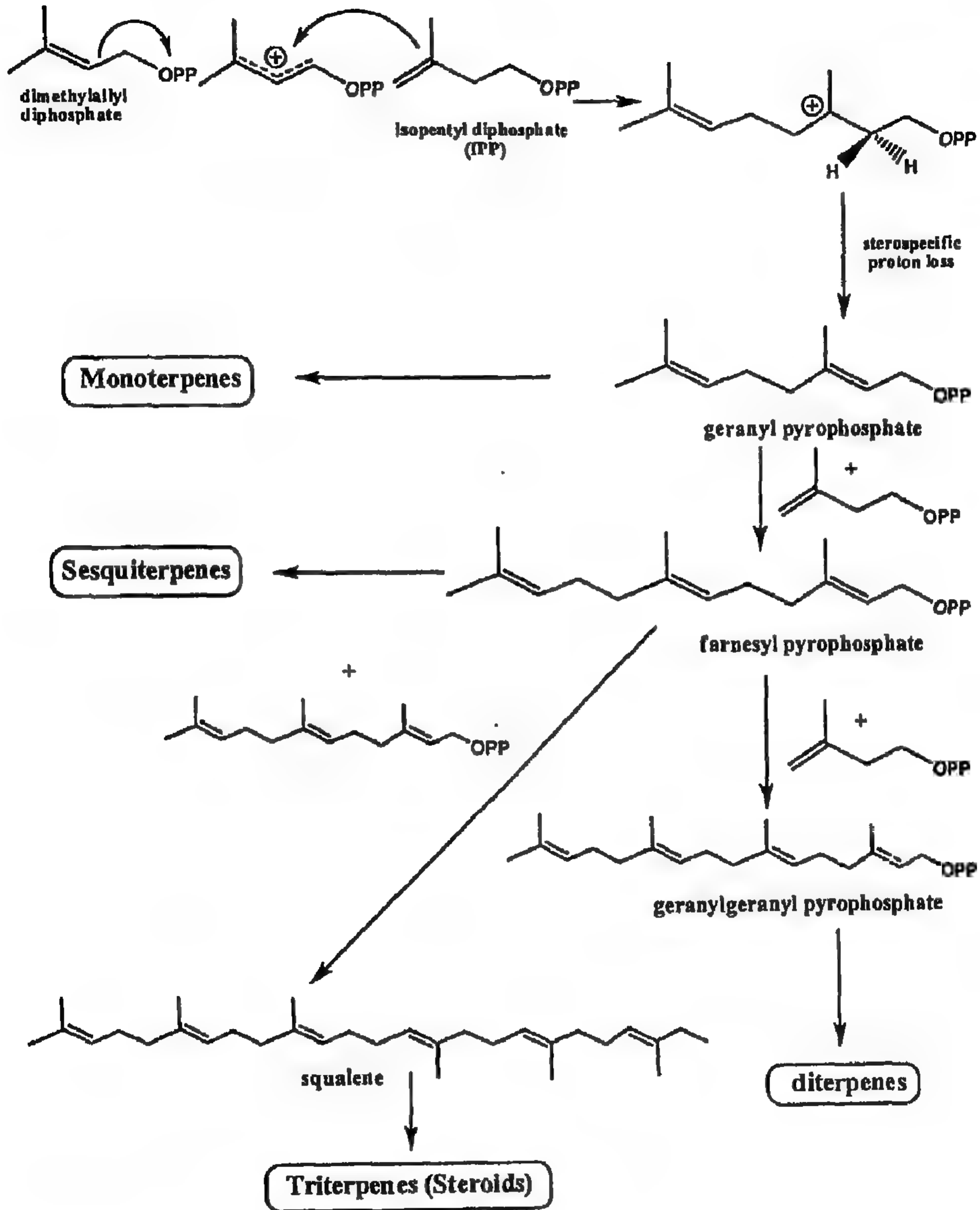
التربينات هي أكبر مجموعة من المنتجات الطبيعية النباتية ويوجد منها أكثر من 40000 مركب تم التعرف عليها حتى الآن. تشتق هذه المجموعة من وحدات الأيزوبرين خماسية ذرات الكربون five-member isoprene unit . وتخلق التربينات في النبات من مسارين مختلفين، الأول هو مسار حمض الميفالونك mevalonic acid pathway والثاني هو مسار desoxyxylulose phosphate . كلا المسارين تنتج وحدة ايزوبرين نشطة هي الدايميثيل أليل دايفوسفيت dimethylallyl diphosphate (DMAPP) ووحدة الإيزوبنتيال isopentenyl diphosphate (IPP) كما هو موضح في شكل 2-11، واللذان يتحدان مع بعضهما بأوضاع مختلفة ثم يحدث بعد ذلك عدد من التحولات على الجزيء الناتج مثل التحلق cyclization و الأكسدة oxidation و إعادة الترتيب rearrangements لإنتاج أنواع التربينات.



شكل 2-11. مسار حمض الميفالونك mevalonic acid pathway لإنتاج وحدات الدايميثيل أليل دايفوسفيت dimethylallyl diphosphate والإيزوبنتيال (DMAPP) والإيزوبنتيال (IPP) isopentenyl diphosphate .

ف عند اتحاد وحدة dimethylallyl diphosphate (DMAPP) ووحدة isopentenyl diphosphate (IPP) يعطى مركب geranyl pyrophosphate والذي منه تخلق مركبات المونوترينينات monoterpenes . وعندما يتحد مركب geranyl pyrophosphate مع وحدة isopentenyl diphosphate يعطى farnesyl pyrophosphate والتي يكون هو الأساس لتخليق مركبات السيسكيوترينينات sesquiterpenes . وعند اتحاد وحدتين من geranyl pyrophosphate يعطى مركب geranylgeranyl pyrophosphate والذي يتحول بعد ذلك إلى مركبات الدايتربينات diterpenes . أما في حالة اتحاد وحدة geranyl pyrophosphate و geranylgeranyl pyrophosphate يتكون مركب

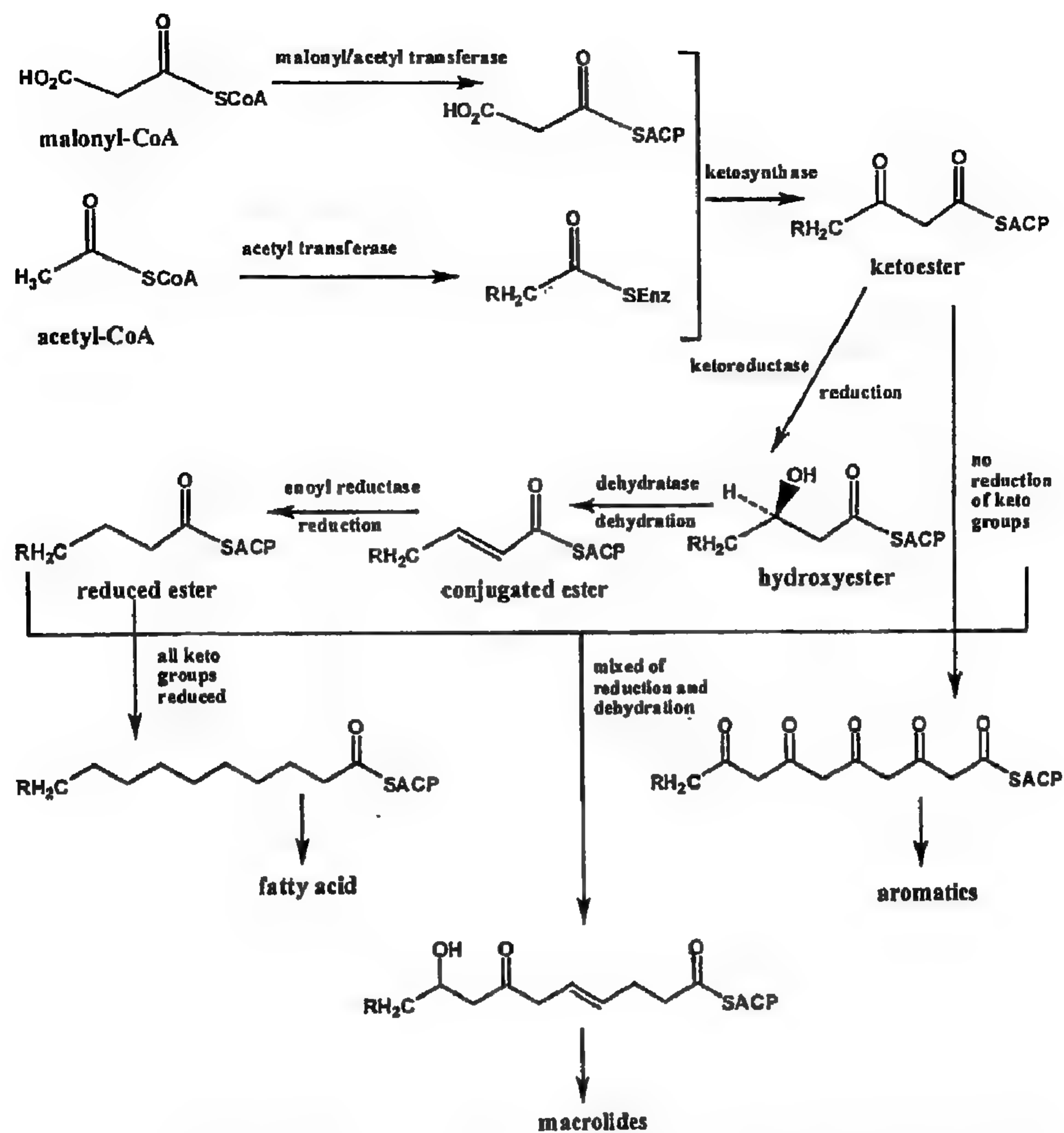
squalene والذي يكون الأساس في تكوين الترايتربينات triterpenes كما في شكل 2-12.



شكل 2-12. تخليق الأقسام المختلفة من التربينات من وحدتي isopentenyl و dimethylallyl diphosphate (DMAPP) diphosphate (IPP).

6. تخليق البوليكييتيدات Polyketides

يبدأ تخليق البوليكييتيدات عادة بتفاعل وحدتين هما الأسيتايل كو أنزيم أ acetyl-CoA والمالوناييل كو أنزيم أ malonyl-CoA حيث يتكون مركب β -ketoester ويحدث ذلك بمساعدة عدد من الإنزيمات كما هو موضح في شكل 2-13، مركب β -ketoester يتحول بعد ذلك بالبلمرة أو التكتيف ليعطى مركب عديد مجاميع الكربونيل والذي يتحول بعد ذلك إلى مركبات البوليكييتيدات الأروماتية، على الجانب الآخر تحدث عدد من عمليات الإختزال وإزالة الماء على β -ketoester ليعطى مركبات أخرى من مثل hydroxyester و conjugated ester و reduced ester . هذا الأخير يعطى مركب تكون فيه كل مجاميع الكربونيل حدث لها إختزال وهذا المركب الناتج تتكون منه الأحماض الدهنية. عندما تتحد الصور المختلفة من الإسترات فإنها تنتج مركب وسطي يكون هو الأساس في تخليق مركبات macrolides .



شكل 2-13. تخليق الأقسام الرئيسية البوليكتيدات Polyketides.

المراجع

- Bouvier F, Rahier A and Camara B (2005) Biogenesis, molecular regulation and function of plant isoprenoids. *Prog Lipid Res* 44, 357–429.
- Cane DE (1999) Sesquiterpene biosynthesis: cyclization mechanisms. In: Cane DE (ed) Comprehensive natural products chemistry: isoprenoids including carotenoids and steroids. Elsevier Science, Oxford.
- Christianson DW (2006) Structural biology and chemistry of the terpenoid cyclases. *Chem Rev* 106, 3412–3442.
- Dewick PM (2002) Medicinal natural products: a biosynthetic approach, 2nd edn. Wiley, Chichester.
- Dewick PM (2002) The biosynthesis of C₅–C₂₅ terpenoid compounds. *Nat Prod Rep* 19, 181–222.
- Gross G G (2008) From lignins to tannins: forty years of enzyme studies on the biosynthesis phenolic compounds. *Phytochemistry* 69, 3018–3031.
- Hartmann T (2007) From waste products to ecochemicals: 50 year sresearch on plant secondary metabolism. *Phytochemistry* 68, 2831–2846.
- Herbert RB (1981) The Biosynthesis of Secondary Metabolites, Chapman and Hall, London.
- Hertweck C, Luzhetskyy A, Rebets Y and Bechthold A (2007) Type II polyketide synthases: gaining a deeper insight into enzymatic teamwork. *Nat Prod Rep* 24, 162–190.

- Katsuyama Y, Matsuzawa M, Funa N, Horinuchi S (2007) In vitro synthesis of curcuminoids by type III polyketide synthase from rice. *J Biol Chem* **282**, 37702–37709.
- Klein RM (1987) The green world: an introduction to plants and people. HarperCollins, New York
- Knaggs AR (2003) The biosynthesis of shikimate metabolites. *Nat Prod Rep* **20**, 119–136.
- Kuzuyama T and Seto H (2003) Diversity of the biosynthesis of the isoprene units. *Nat Prod Rep* **20**, 171–183.
- MacMillan J, Beale MH (1999) Diterpene biosynthesis. In: Cane DE (ed) Comprehensive natural products chemistry: isoprenoids including carotenoids and steroids. Elsevier Science, Oxford.
- Neish AC (1960) Biosynthetic pathways of aromatic compounds. *Ann Rev. Plant Phys.* **11**, 55–80.
- O'Hagan D. (1991) *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, New York.
- Pollard M, Beisson F, Li Y, Ohlrogge, JB (2008). Building lipid barriers: biosynthesis of cutin and suberin. *Trends Pl Sci* **13**, 236–246.
- Schmid J, Amrhein N, (1995) The molecular organisation of the shikimate pathway in plants. *Phytochemistry* **39**, 739–747.
- Shen T, Wang XN, Lou HX (2009) Natural stilbenes: an overview. *Nat Prod Rep* **26**, 916–935.

- Thomson RH (1993) *The Chemistry of Natural Products*, 2nd edn., Blackie, London.
- Torsell KBG (1997) *Natural Product Chemistry*, 2nd edn., Apotekarsocieteten, Stockholm.
- Vogt T (2010) Phenylpropanoid Biosynthesis. *Molecular Plant* 3, 2-20.
- Wise ML, Croteau R (1999) Monoterpene biosynthesis. In: Cane DE (ed) *Comprehensive natural products chemistry: isoprenoids including carotenoids and steroids*. Elsevier Science, Oxford.

التربينات Terpenoids

1. مقدمة

المركبات الطبيعية النباتية أو كما يطلق عليها المركبات الثانوية تنقسم إلى العديد من المجموعات والأقسام الكيميائية الرئيسية والتي تم التتويه عنها سابقاً وهي القلويدات alkaloids و التربينات terpenoids والبوليكتيدات polyketides والفيناييل بروبانيدات phenylpropanoids والأحماض الأمينية والبيبتيدات الخاصة specialized amino acids and peptides والكربوهيدرات الخاصة specialized carbohydrates . لكن من الواضح أن لكل من هذه المجموعات أقسام عديدة وحتى لهذه الأقسام تحت أقسام فهناك تنوع كبير جداً داخل أفراد المجموعة الواحدة. كما أنه في بعض الأحيان هناك مركبات يكون تركيبها خليط من مجموعتين. فعلى سبيل المثال إذا أخذنا التربينات terpenoids نجد أن لهذه المجموعة عدد من الأقسام مثل المونوترپينات والدايتربينات والترايتربينات وغيرها، ثم أن المونوترپينات لها عدد من تحت الأقسام مثل المونوترپينات الهيدروكربونية و المونوترپينات المؤكسدة (التي تحتوي على الأكسجين) وأن المونوترپينات الهيدروكربونية يمكن أن تكون حلقة وغير حلقة والحلقة يمكن أن تكون أحادية أو ثنائية، والمونوترپينات المؤكسدة يمكن أن تكون حلقة أو غير حلقة والحلقة يمكن أن تكون أحادية أو ثنائية والمونوترپينات المؤكسدة يمكن أن تكون في صورة كحولات أو أحماض كربوكسيلية أو دهيدات أو كيتونات أو إسترات أو إيثرات وهكذا. وهذا هو سر التنوع للمركبات الطبيعية النباتية. لذا سوف نعرض في هذا الباب تفاصيل هذه الأقسام المختلفة لمركبات التربينات كما سنعرض فكرة عن أهمية وخصائص

كل قسم وأهم المركبات التي تتبع هذه المجموعة والتي لها استخدامات طبية أو زراعية.

الترينينات terpenes أو terpenoids وأيضا يطلق عليها isoprenoids هي أكبر مجموعة من المركبات داخل النبات وتتكون من أكثر من 40000 مركب متنوعة في التركيب الكيماوي. وسميت بهذا الاسم نسبة إلى أول مركب تم عزله من هذه المجموعة من شجرة turpentine أو *Pistacia terebinthus* والتي توجد في منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط. تشتق هذه المركبات من وحدة الأيزوبرين خماسية ذرات الكربون five-carbon isoprene unit. وبناءً على ذلك تقسم هذه المجموعة إلى أقسام تبعاً لعدد وحدات الأيزوبرين إلى الهيميتربينات (C_5) hemiterpenes وهي مركبات تحتوى وحدة واحدة من الأيزوبرين أى بها خمس ذرات كربون، والمونوتربينات (C_{10}) monoterpenes والتي تحتوى وحدتين من الأيزوبرين والسكوتربينات (C_{15}) sesquiterpenes وبها ثلاث وحدات من الأيزوبرين والدايتربينات (C_{20}) diterpenes والتي بها أربع وحدات أيزوبرين والسسترتربينات (C_{25}) sesterterpenes والتي بها خمس وحدات أيزوبرين والترايتربينات (C_{30}) triterpenes والتي بها ست وحدات والتترايتربينات (C_{40}) tetraterpenes والتي بها ثمان وحدات أيزوبرين والبوليتربينات ($> C_{40}$) polyterpenes والتي بها أكثر من ثمانية وحدات أيزوبرين (جدول 1-3). كما أن الأسترويدات steroids تعتبر قسم في هذه المجموعة وهي عبارة عن ترايتربينات رباعية الحلقات tetracyclic triperpenes.

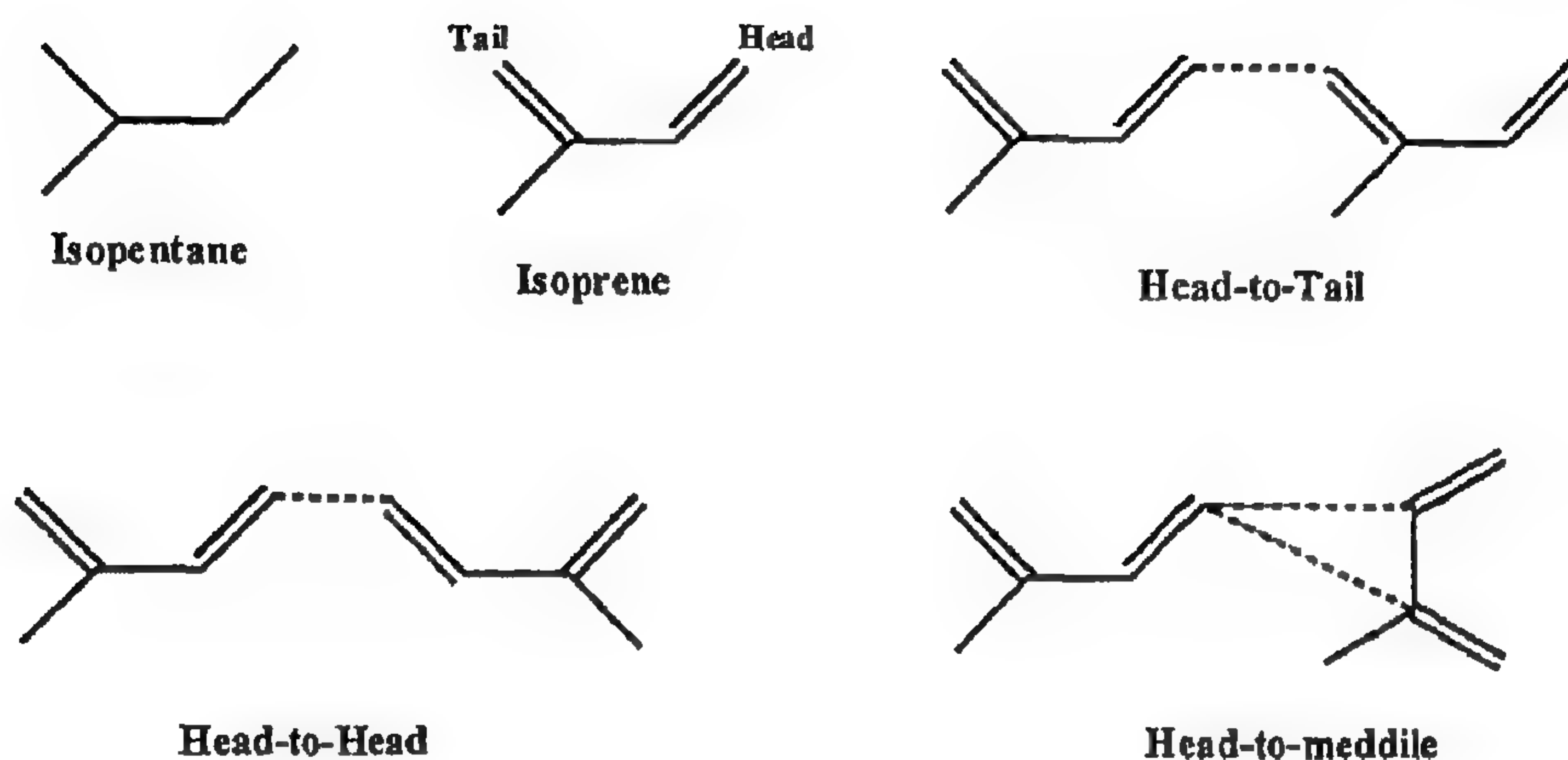
جدول 3-1. المجاميع الكيميائية للتربينات

القسم	الاسم الأنجليزي	عدد وحدات الأيزوبرين	عدد ذرات الكربون
الهيميتربينات	hemiterpenes	1	5
المونوتربينات	monoterpenes	2	10
السكوتربينات	sesquiterpenes	3	15
الدايتربينات	diterpenes	4	20
السسترربينات	sesterterpenes	5	25
الترايتربينات	triterpenes	6	30
التترايتربينات	tetraterpenes	8	40
البوليتربينات	polyterpenes	أكثر من 8	أكثر من 40

وحدات الأيزوبرين التي تتكون منها التربينات غالباً ما تتحد مع بعضها بطريقة الرأس- إلى - الذيل head-to-tail ، لكن أيضاً الاتحاد ب الرأس- إلى - الرأس head-to-head أيضاً شائع ، كما وجد أن بعض المركبات تتحد من الرأس- إلى - الوسط head-to-middle كما في شكل 3-1. في بعض الأحيان وكنتيجة للتعديلات الكبيرة في روابط الذرات نجد أن تتبع النموذج الأصلي لوحدات الأيزوبرين يكون صعب.

التربينات بصفة عامة لها دوراً فسيولوجياً ودوراً بيئياً بالنسبة للنبات، حيث وجد أن لعدد كبير منها دور مثبط لنمو وإنبات بذور بعض النباتات والذي يعرف بظاهرة allelopathy كما أن بعضاً منها له فعل إبادة للحشرات وكذلك مانع للتغذية . كما أن لها دور في عمليات التلقيح في النبات، أيضاً عدد من الهرمونات النباتية يتبع هذه المجموعة مثل حمض الأبسيسك

abscissic acid وحمض الجبريليك gibberelic acid . على الجانب الآخر هناك إستخدامات طبية عديدة لهذه المركبات بدءاً من الإستخدامات الطبية للزيوت الطيارة ومروراً بالعديد من المركبات المضادة للسرطان والمعالجة للملاريا وغيرها.



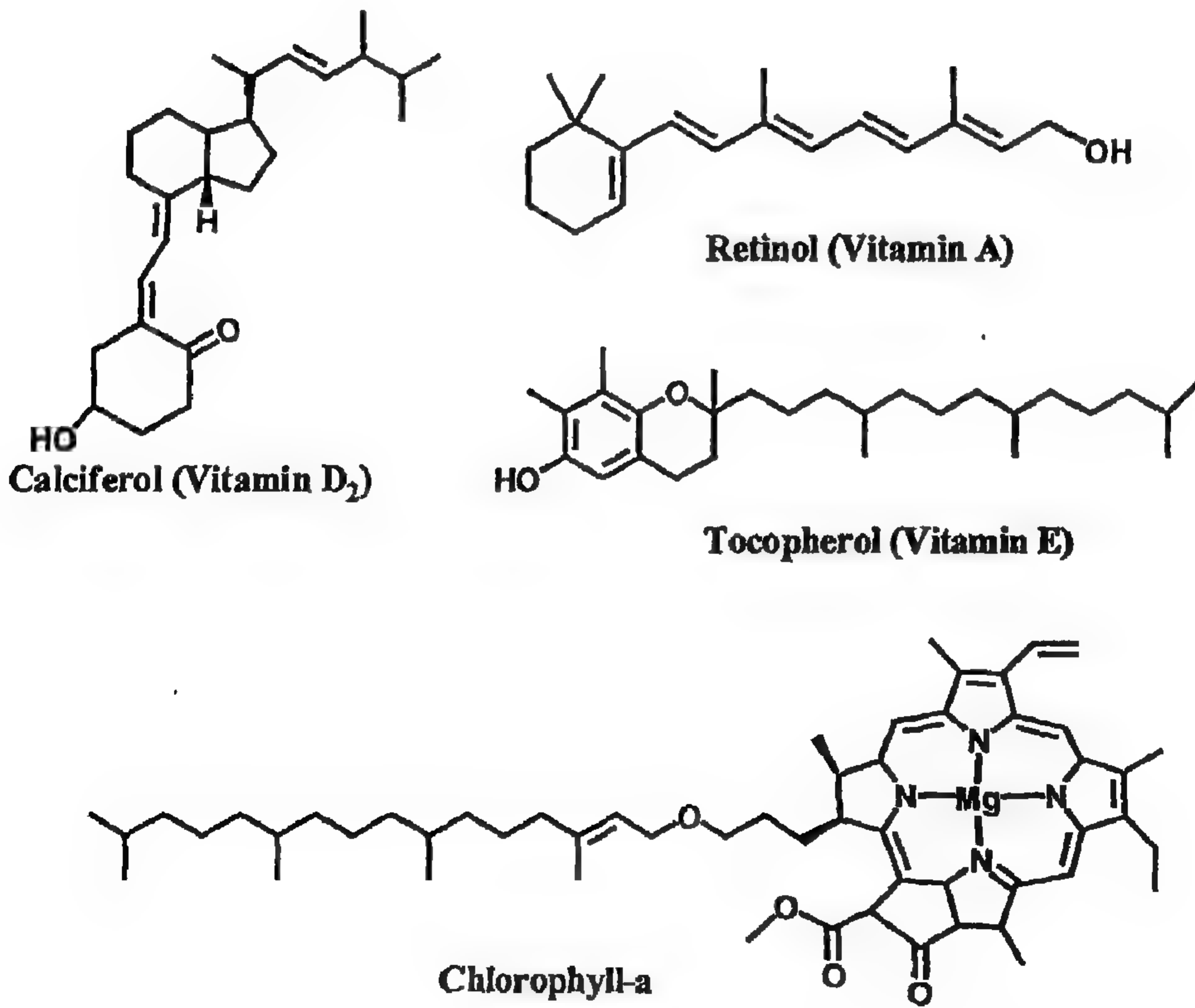
شكل 3-1. الاحتمالات المختلفة لإتحاد وحدات الأيزوبرين لتكوين مركبات التربينات.

2. أهمية التربينات للنبات والكائنات الحية الأخرى

التربينات تنتج بواسطة العديد من النباتات والحيوانات والكائنات الحية الدقيقة. الكائنات الحية تبذل مجهوداً لتخليق هذه المركبات لذلك وبدون شك فإن هذه المركبات لها دور في حياة الكائنات الحية التي تنتجها أو ربما لغيرها من الكائنات الحية الأخرى. الدور الذي تلعبه التربينات يمكن أن ينقسم إلى ثلاث أقسام رئيسية واضحة: الأول هو الدور الوظيفي functional و الثاني الدور الدفاعي defense والثالث هو الإتصال communication .

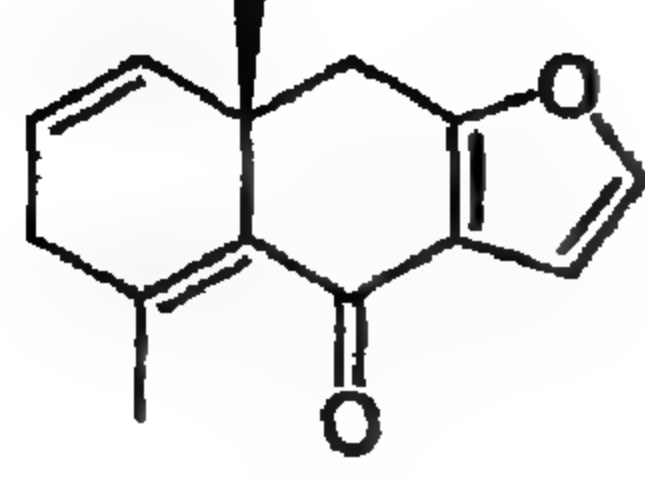
الدور الوظيفي يعنى أن التربينات تقوم بدور في عمليات التخليق الحيوى داخل الكائنات الحية، فمثلاً فيتامين A vitamin A والذي يسمى retinol

(شكل 2-3) وهو كحول من الدايتربينات ويعمل كمركب بادئ precursor في تخليق صبغة العين التي تحس بالضوء لذلك فهو مسئول عن حاسة البصر. فيتامين إي vitamin E أو الذي يعرف بـ tocopherol يعتبر مضاد للأكسدة هام جداً والذي يحمي الخلايا من التأثيرات الضارة للأكسدة. وهناك فيتامين د₂ vitamin D₂ والذي يعرف بـ calciferol والذي ينظم تمثيل الكالسيوم في الجسم ولذلك فهو حيوى لبناء والحفاظ على العظام. الكلوروفيل أ chlorophyll-a وهو الصبغة الخضراء و الموجودة في أوراق النبات وهي عامل مهم في عملية البناء الضوئي والتي من خلالها يتحول ثاني أكسيد الكربون الجوى إلى جلوكوز.

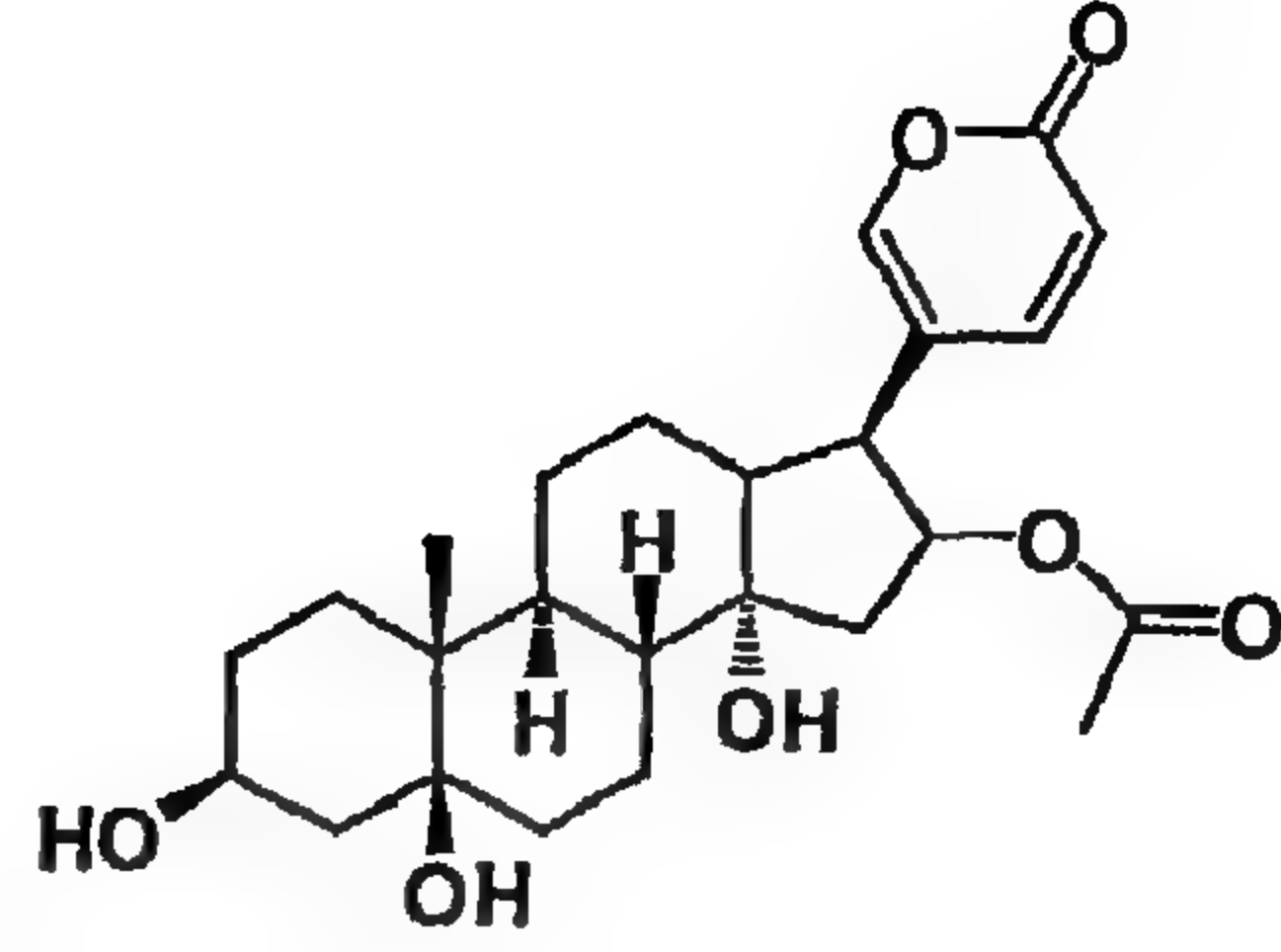


شكل 2-3. بعض التربينات التي لها دور وظيفى فى الكائنات الحية.

النباتات تستخدم أكثر من طريقة لحماية نفسها من الحيوانات والكائنات الحية الأخرى. واحدة من هذه الطرق هو إنتاج النباتات للراتنجات resins عند حدوث جروح أو إصابات لها وإنتاج المواد التي تجعل النباتات والحيوانات غير جاذبة أو طاردة للمفترسات والمتطفلات عند إحساسها بالخطر. فمثلاً العديد من النباتات عند حدوث جرح أو إصابة لها تفرز مواد راتنجية كطريقة دفاعية حيث يعمل هذا الراتنج على تغطية الجزء المجرّوح حتى لا يهاجم بالكائنات الحية الدقيقة كما في حالات أشجار الصنوبر عند حدوث تلف للقلب. كذلك وجد أن المطاط يفرز لعملية الدفاع. تفرز شجرة *Commiphora abyssinica* الراتنج الذى يحتوى على عدد من المركبات التى لها نشاط مضاد للبكتيريا والفطريات antibacterial and antifungal ، من ضمن هذه المركبات مركب furanoeudesma-1,4-dien-6-one من السسكيوتربينات كما هو موضح فى شكل 3-3. مركب bufotalin من مجموعة cardiac glycoside يعمل كمنبه للقلب heart stimulant والذى ينتج بواسطة أنواع من الضفادع toads لمنع المفترسات من التغذية عليها، بالمثل العديد من النباتات تنتج التربينات لتجعلها غير مرغوبة للحشرات مثل الأزدراختين azadirachtin الموجود فى شجرة النيم *Azadirachta indica* والتى يعتبر من أفضل المركبات الطبيعية المانعة للتغذية والذى يسوق تجارياً كمبيد حشري منذ فترة وحتى الآن . ومركب warburganal والموجود فى النباتات من جنس *Warburgia* الذى له تأثير طارد نتيجة لرائحة الكريهة وفى نفس الوقت على السمية.



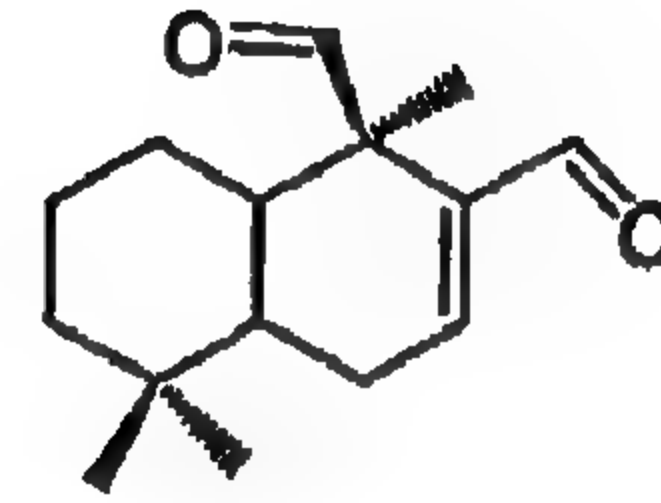
Furanocudesma-1,4-dien-6-ol



Bufotalin



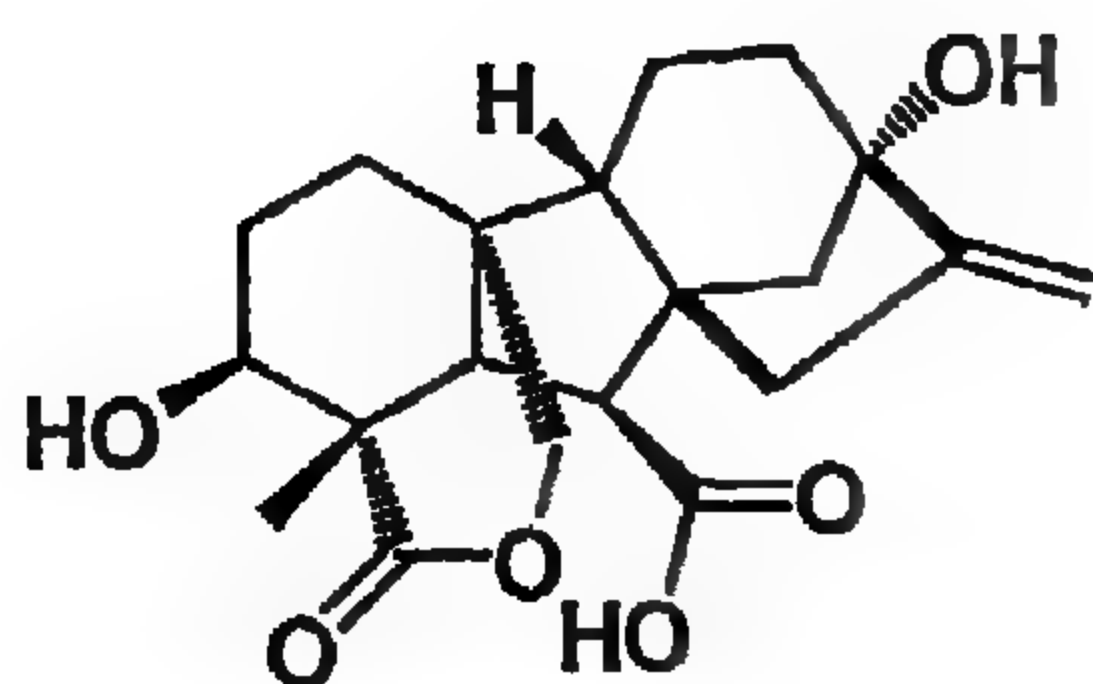
Azadirachtin



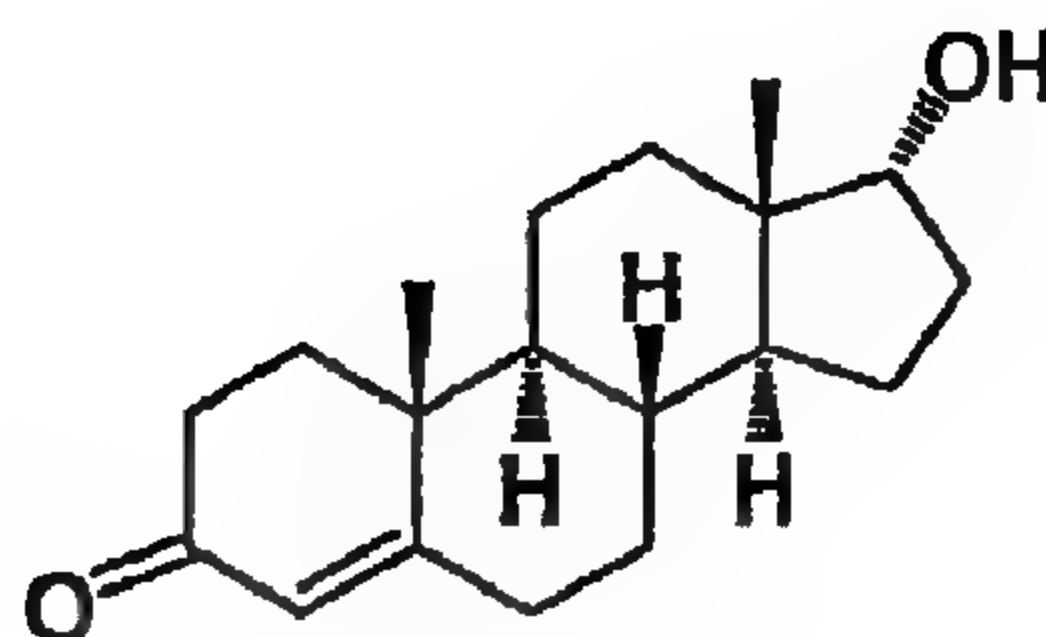
Warburganal

شكل 3-3. التركيب الكيماوى لبعض التربينات التى تستخدم كوسائل دفاعية.

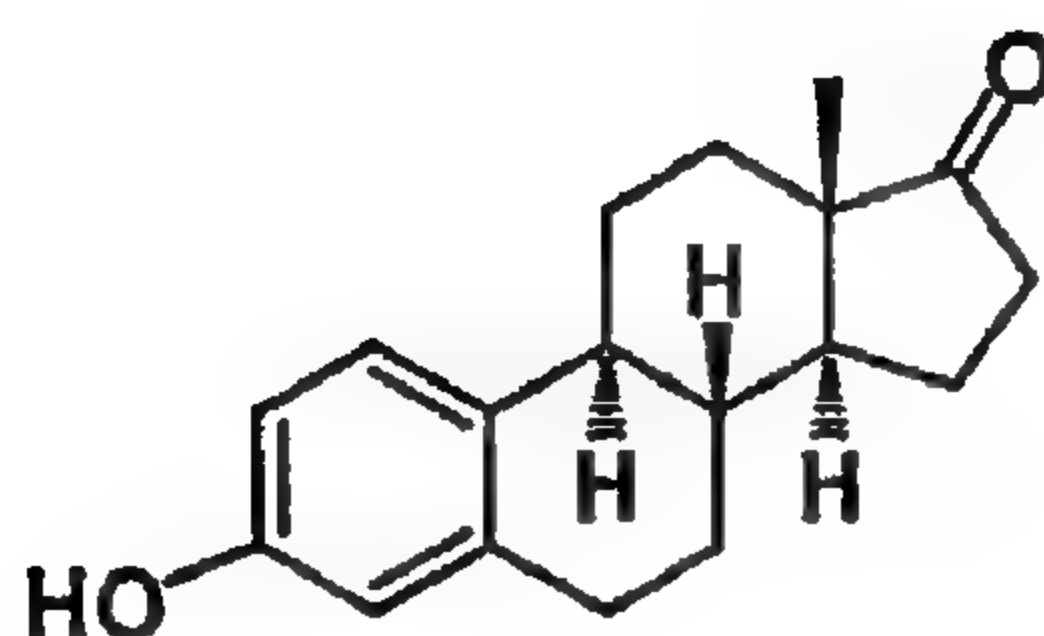
التربينات تعمل كحاملات للرسائل الكيميائية chemical messengers فإذا كان الإتصال بهذه المركبات بين أجزاء أو أعضاء مختلفة لنفس الكائنسمى هذا الراسل هرمون hormone . الشكل 4-3 يوضح التركيب الكيماوى لبعض التربينات التى تعمل كهرمونات. فعلى سبيل المثال حمض الجبريليك giberelic acid هو هرمون يستخدم بواسطة النبات للتحكم فى معدل نموه. التستوسترون testosterone والأوسترون oestrone هما هرمونان جنسيان فى الإنسان الأول ذكرى والثانى أنثوى.



Giberellic acid



Testosterone



— Oestrone

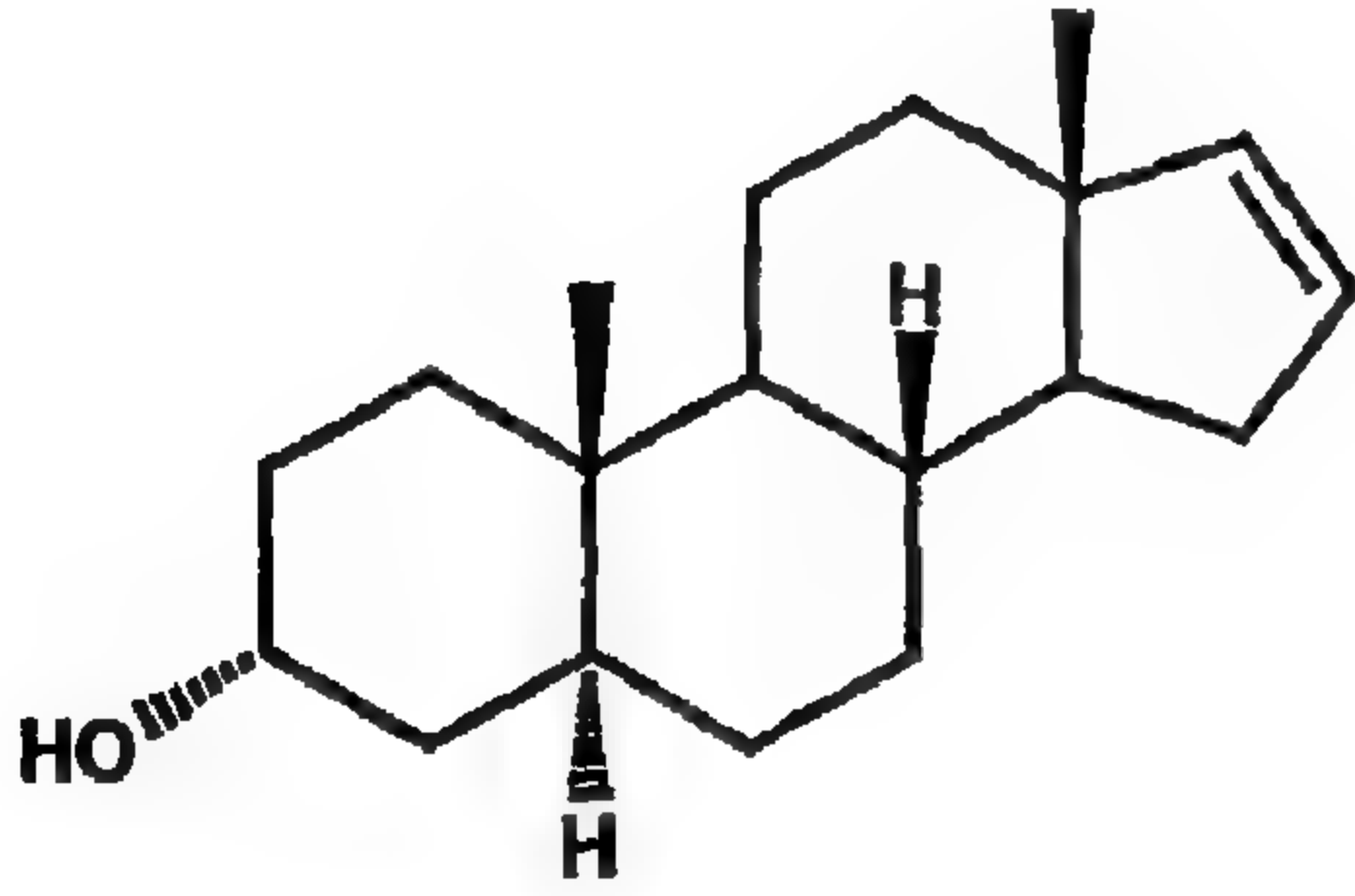
شكل 3-4. التركيب الكيماوى لبعض التربينات التى تعمل كهرمونات.

المركبات الكيماوية التى تحمل رسائل من كائن حى إلى آخر تسمى semiochemicals والتى يمكن تقسيمها إلى قسمين رئيسيين الأول الكيماويات التى تحمل رسائل أو إشارات بين أفراد لنفس النوع وتسمى فرومونات pheromones، أما القسم الثانى وهو الذى يحمل رسائل أو إشارات بين أفراد من أنواع مختلفة وتسمى allelochemicals .

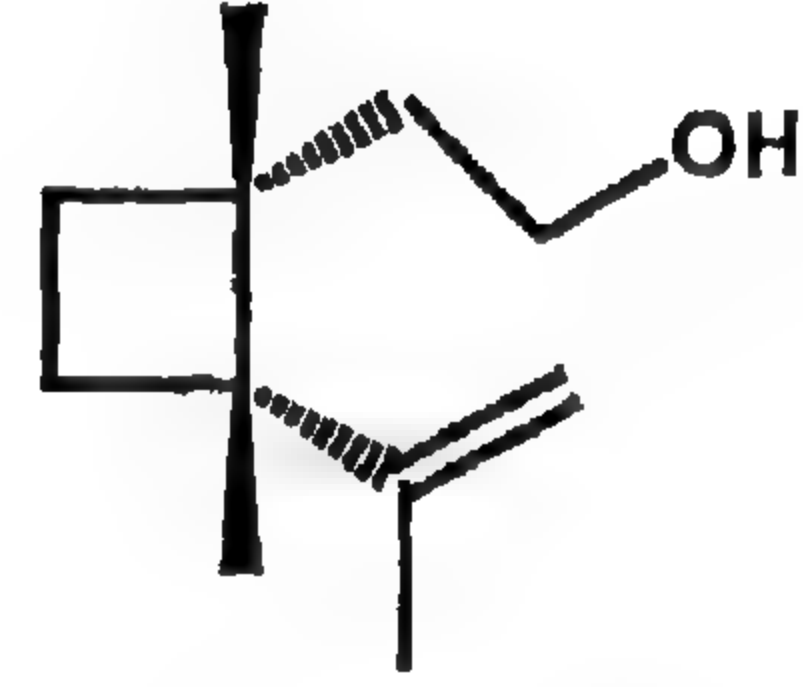
الفرومونات تحمل العديد من الرسائل بالرغم من أن ليس كل الكائنات الحية تستخدم الفرومونات لكن بعض الكائنات تستخدم فرومون واحد والبعض الآخر يستخدم اثنين والبعض الآخر ربما يستخدم أكثر من فرومونين، ويوضح ذلك فى حالة الحشرات الإجتماعية مثل النمل والنحل والنمل الأبيض. الفرومونات الجنسية تعتبر هى الأشهر فمثلاً ذكور الفراشات يمكن أن تتعرف على الإناث من على مسافات تقدر بالعديد من الأميال. نجد أن بعض التربينات تعمل كفرومونات كما هو موضح فى شكل 3-5 ، مركب androst-

16-en-3-ol هو فرومون جنسى فى الخنزير، و grandisol هو فرومون جاذب لذكور سوسة اللوز التى تصيب لوز القطن، كما يستعمل النمل الأبيض فرومون تعقب الأثر neocembrene A وكذلك *d*-limonene هو فرومون تحذير فى النمل الأبيض الأسترالى. أما فرومون lineatin هو فرومون تجمع فى *Trypodendron lineatum*.

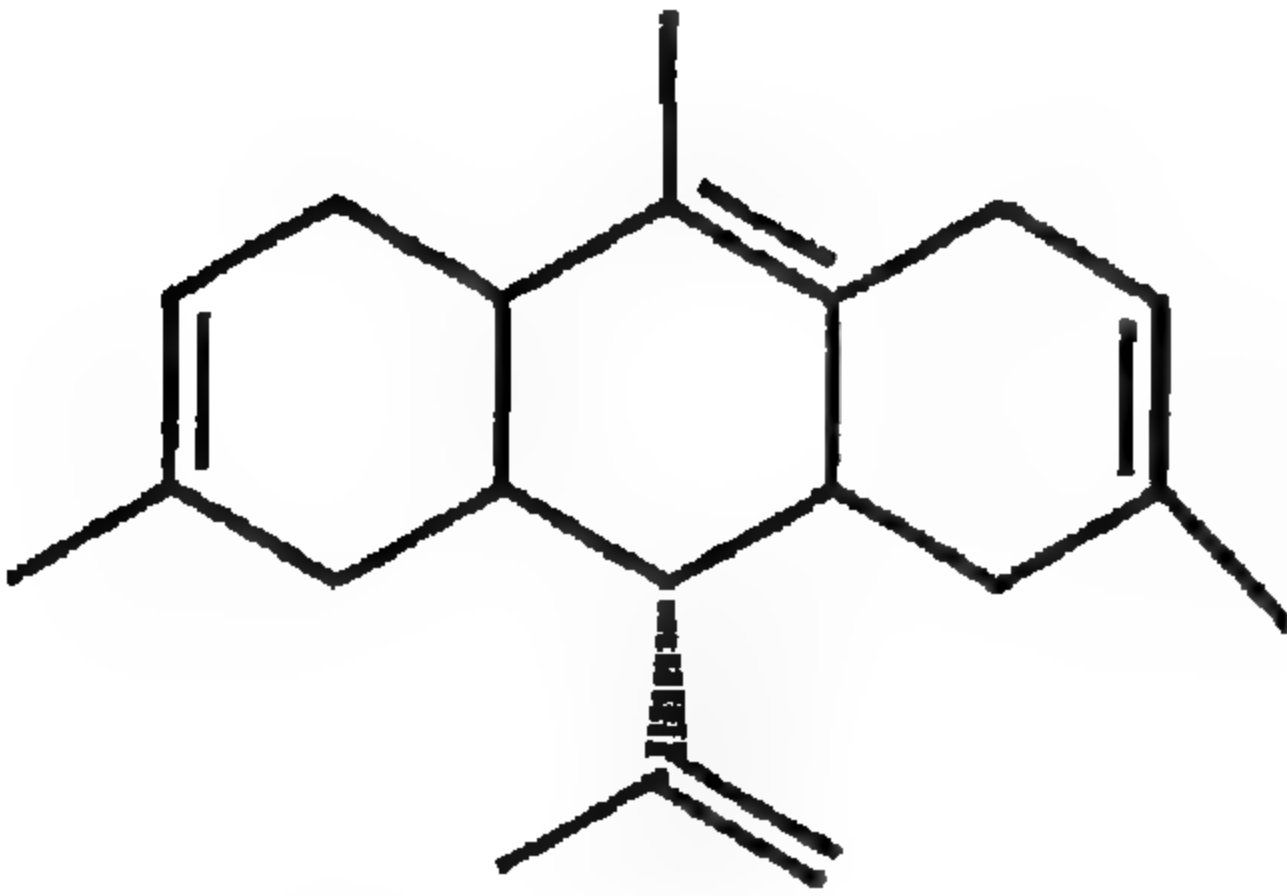
المركبات الكيماوية التى تحمل رسائل بين الأنواع المختلفة والتى تعرف بـ allelochemicals ، وهذه المجموعة تنقسم إلى ثلاث أقسام: الأول allomonas وهى تفيد



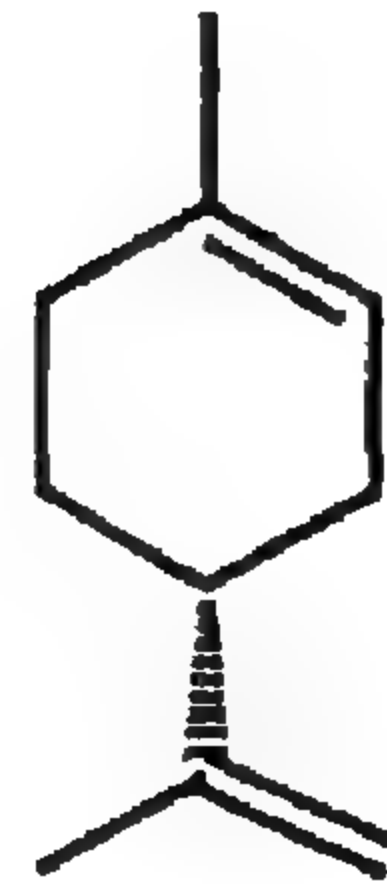
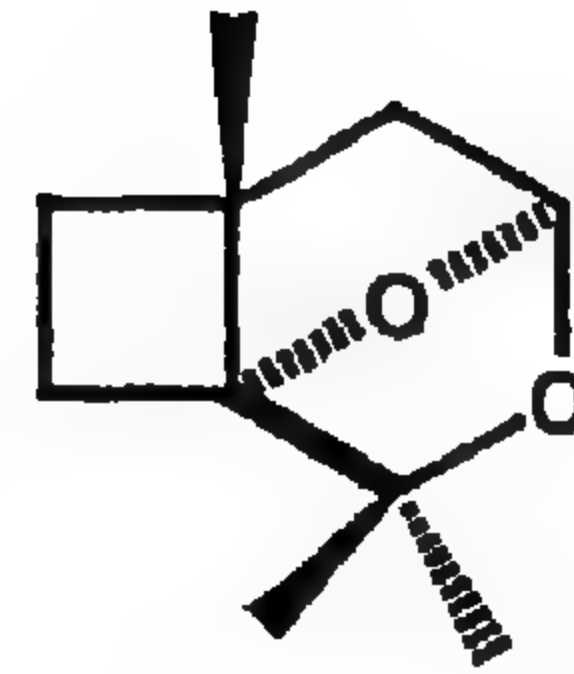
Androst-16-en-3-ol



Grandisol



Neocembrene A

*d*-limonene

Lineatin

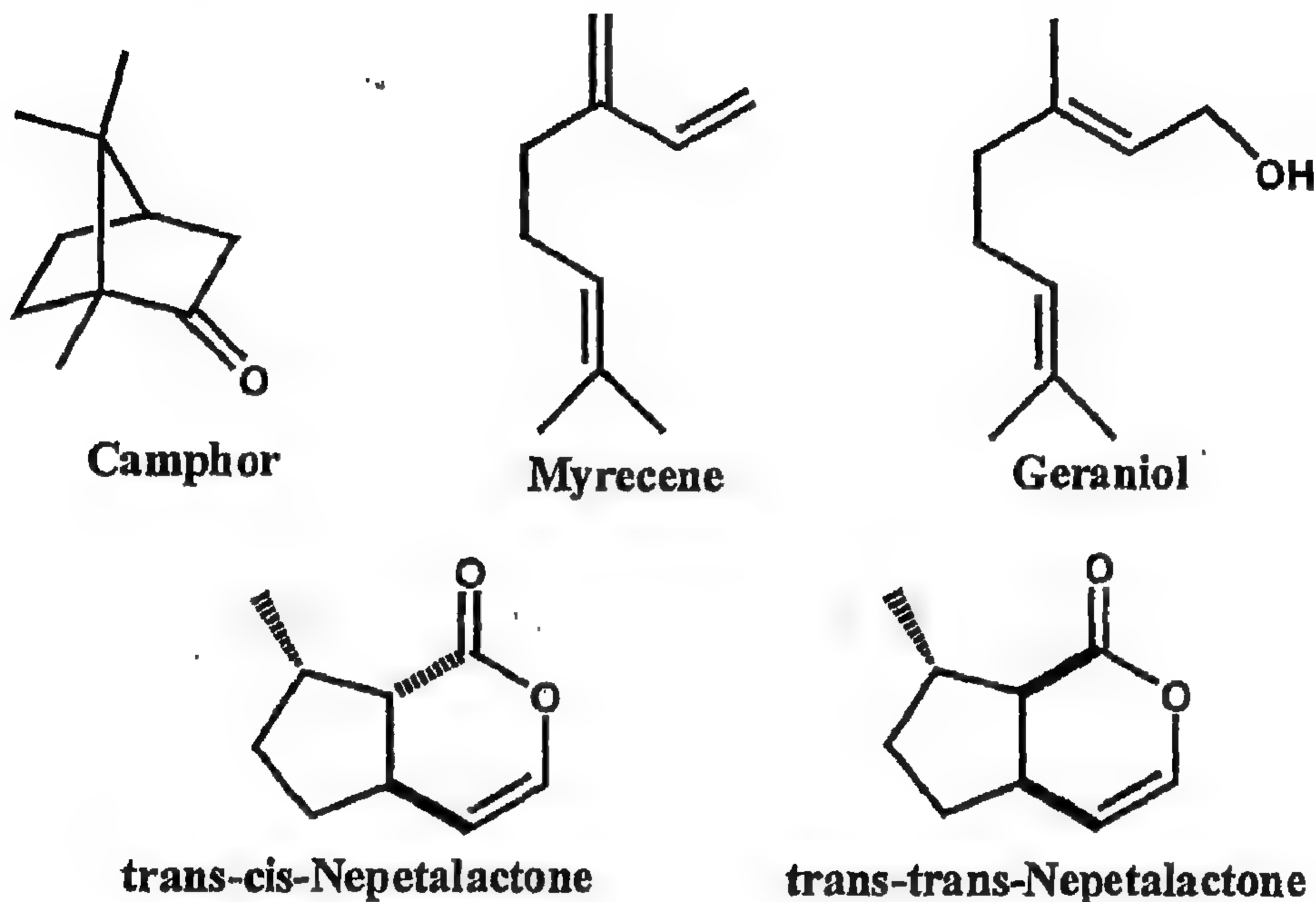
شكل 3-5. التركيب الكيماوى لبعض التربينات التى تعمل كفرومونات.

الكائن المنتج للإشارة، والثانى kairmones وهى تفيد الكائن المستقبل للإشارة، والثالث synomones وهى تفيد الكائن المرسل والكائن المستقبل. فمثلاً camphor و *d-limonene* عبارة عن allomones تفرزها النباتات لحماية نفسها من الهجوم بالحشرات. أما الميرسين (شكل 3-6) فهو kairomone فهو ينتج بواسطة نوع من الصنوبر ووجوده يجذب إناث خنفساء القلف *Dendroctonus brevicomis* ، أما مركب geraniol والذي هو شائع الوجود فى روائح العديد من الأزهار حيث وجد أن وجوده يجذب الحشرات للأزهار وعليه فهو synomones حيث يستفيد النبات بالتلقيح تستفيد الحشرات بالغذاء. واحد من المركبات التى لها خصائص غير عادية هو مركب nepetalactone والذي هو عبارة عن مخلوط من مشابهي *trans-trans* و *trans-cis* هو مكون أساسى فى زيت النعناع البرى أو نعناع القط والذي يسمى catnip أو *Nepeta cataria* والذي يكون حوالى من 70 إلى 90% من الزيت هو طارد للحشرات وكذا هو من أهم المركبات الطاردة للبعوض، لكن الغريب أنه عند تعرض القطط لهذا النبات فإنها تقوم بحركات غير طبيعية مثل هز الرأس وحك الجسم والرأس.

3. الهيميتربينات Hemiterpenes

أصغر أنواع التربينات وهى تحتوى على وحدة أيزوبرين واحدة، وكلمة hemiterpenes تعنى نصف ترين (half-terpenes). يوجد عدد قليل من الهيميتربينات فى الطبيعة. يعتبر وحدة الأيزوبرين هى أحد أهم أمثلة مركبات الهيميتربينات وهو مركب متطاير ينبعث من النباتات أثناء عمليات البناء الضوئي خاصة الأشجار فى المناطق الاستوائية الرطبة. هذا المركب يحافظ على الأوراق فى صورة حية لمدة قصيرة على درجات الحرارة العالية كما يزيد من تحمل النباتات للأوزون والأكسجين النشط. الأنزيم المخلق له هو

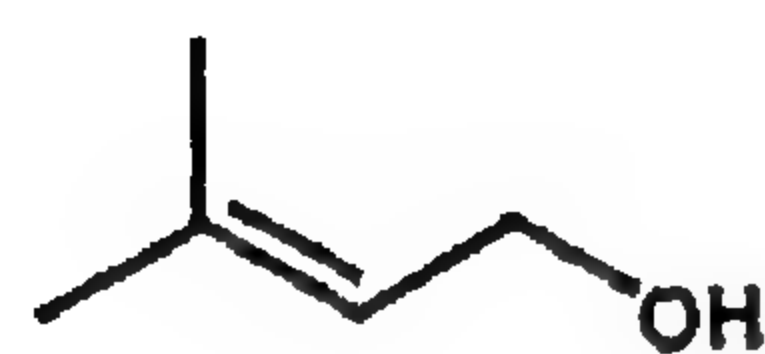
isoprene synthase موجود في بلاستيدات العديد من النباتات، لكن اعتماد إنتاج هذا المركب على الضوء غير معروف. هناك إحصائية تقول أن المجاميع الخضرية للنباتات تتبعث منها كميات من الأيزوبرين حوالى 10×5^8 طن مترى كربون. الهيميتربينات ربما تعمل كحاملات رسائل فعلى سبيل المثال



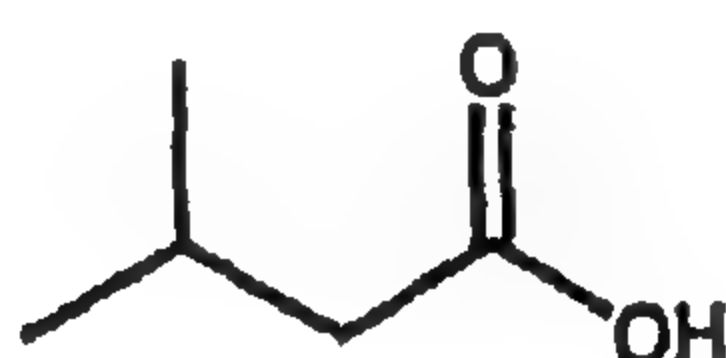
شكل 3-6. أمثلة لمركبات التربينات التي تعمل كمواد allelochemicals .

نجد أن نبات *Artemisia tridentata* تفرز أو ترسل مركب methacrolein (شكل 3-7) على التطاير وبعض المركبات الأخرى عندما يحدث ضرر للنبات أو هجوم بالكائنات المتغذية على النبات مما ينبه النباتات القريبة للإستعداد لهذا الهجوم. بعض مركبات الهيميتربينات الموجودة في النبات موضحة في شكل 3-7. من هذه المركبات مركب prenol وهو موجود في ثمار الموالح والعنب والطماطم هذا المركب له رائحة الفاكهة وعادة ما يستخدم في صناعة العطور. ومركب isovaleric acid والذي يوجد في زيت الجرانيوم Geranium oil وعدد آخر من الزيوت الطيارة والمركب له رائحة

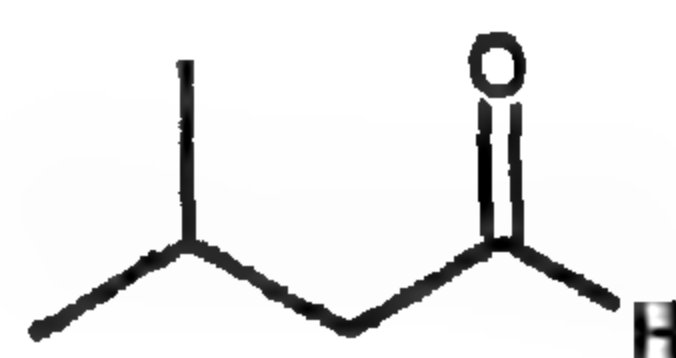
قوية نفاذة مثل رائحة العرق لكن إستر هذا الحمض له رائحة ذكية ويستخدم في صناعة العطور. ومن المركبات الموجودة في النباتات أيضاً مركب *isoamyl alcohol* وهو مركب رئيسي في زيت الموز ويستخدم كمواد إضافية في الغذاء وكمكسب للنكهات ، وحمض *tiglic acid* والذي يوجد في نبات *Croton tigilium* ونبات *Schoenocaulon officinals* والمركب له رائحة حلوة ويستخدم في صناعة العطور ومكسب للنكهات. وهناك مركب *angelic acid* والذي يعزل من جذور نبات *Angelica archangelica* كما يوجد في العديد من النباتات من العائلة الخيمية *Apiaceae* وهو مركب صلب متطاير له طعم قابض ويوجد في العديد من الأعشاب الطبية. كما يوجد مركبات أخرى مثل *isovaleraldehyde* و *senecioic acid* و β -furoic acid تتبع هذه المجموعة.



Prenol



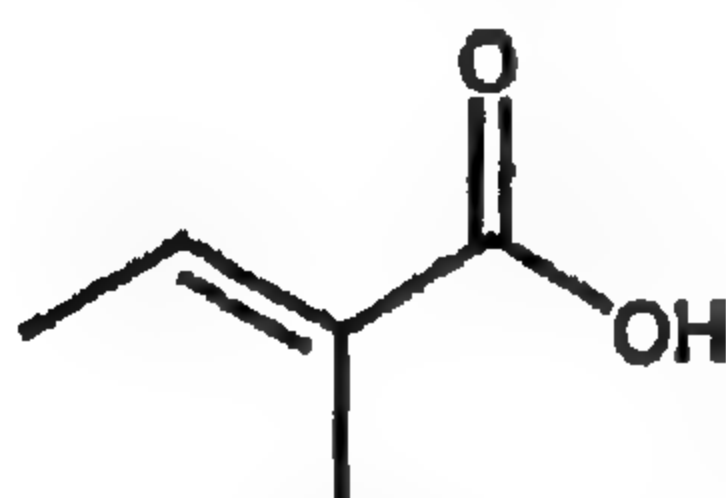
Isovaleric acid



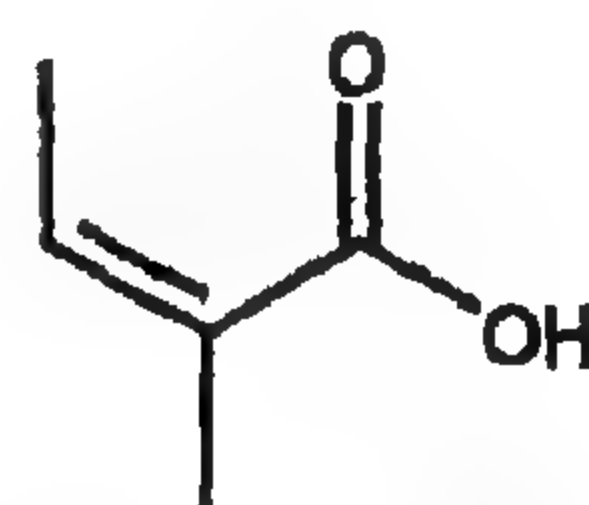
Isovaleraldehyde



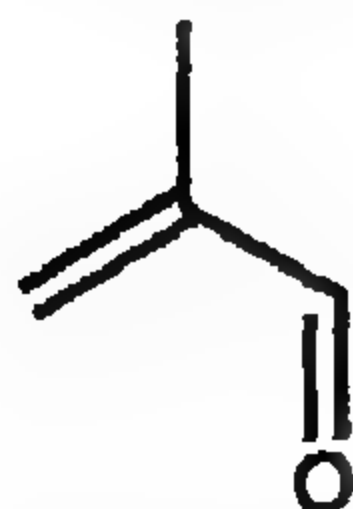
Isoamyl alcohol



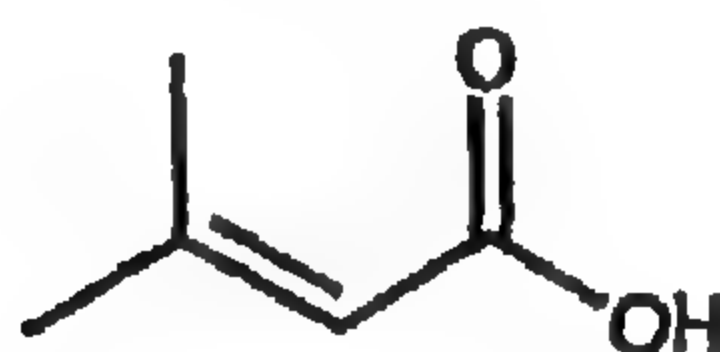
Tiglic acid



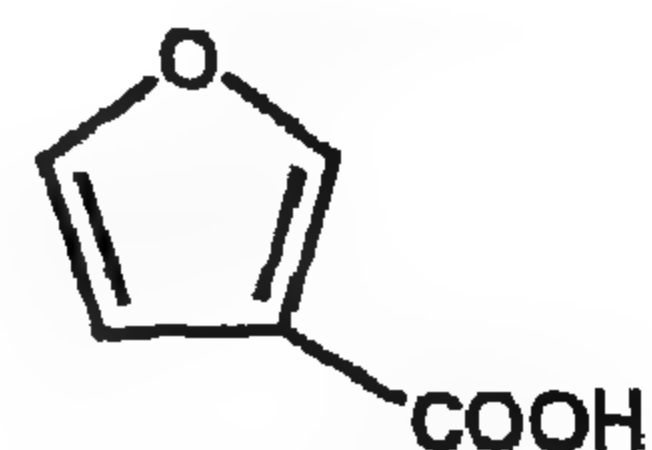
Angelic acid



Methacrolein



Senecioic acid

 β -Furoic acid

شكل 3-7. بعض مركبات الهيميتربينات *hemiterpenes* في النباتات.

4. المونوتربينات Monoterpenes

هي مركبات تتكون من وحدتين من الأيزوبرين أو عشر ذرات كربون لذلك يطلق عليها C_{10} -terpenoids وهذه المركبات هي المكونات الرئيسية في معظم الزيوت الطيارة essential oils في الأعشاب والنباتات العطرية وغيرها من النباتات الراقية، وهذه الزيوت في بعض الأحيان قد تمثل 5% من الوزن الجاف للنبات. الزيوت لها دور كبير في صناعة النكهات والعطور والمنظفات ومن هنا تأتي أهمية المونوتربينات. وغالباً ما توجد المونوتربينات في الزيوت في صورة مخاليط وكذلك في صورة مشابهاة يصعب فصلها. وتتخلق المونوتربينات من اتحاد جزئ واحد من dimethylallyl (DMAPP) diphosphate و جزئ واحد من isopentenyl diphosphate (IPP) واللذان يتحدان مع بعضهما عن طريق "رأس - إلى - ذيل" ليكونا مركب (GPP) $trans$ -geranyl pyrophosphate ، هذا المركب تخلق منه كل المونوتربينات سواء كانت في صورة سلاسل مفتوحة أو يحدث له تحلق ليعطى المركبات الحلقية سواء كانت الأحادية أو الثنائية كما أنه يحدث له العديد من التحورات ليعطى ما يزيد عن 1000 مركب من المونوتربينات.

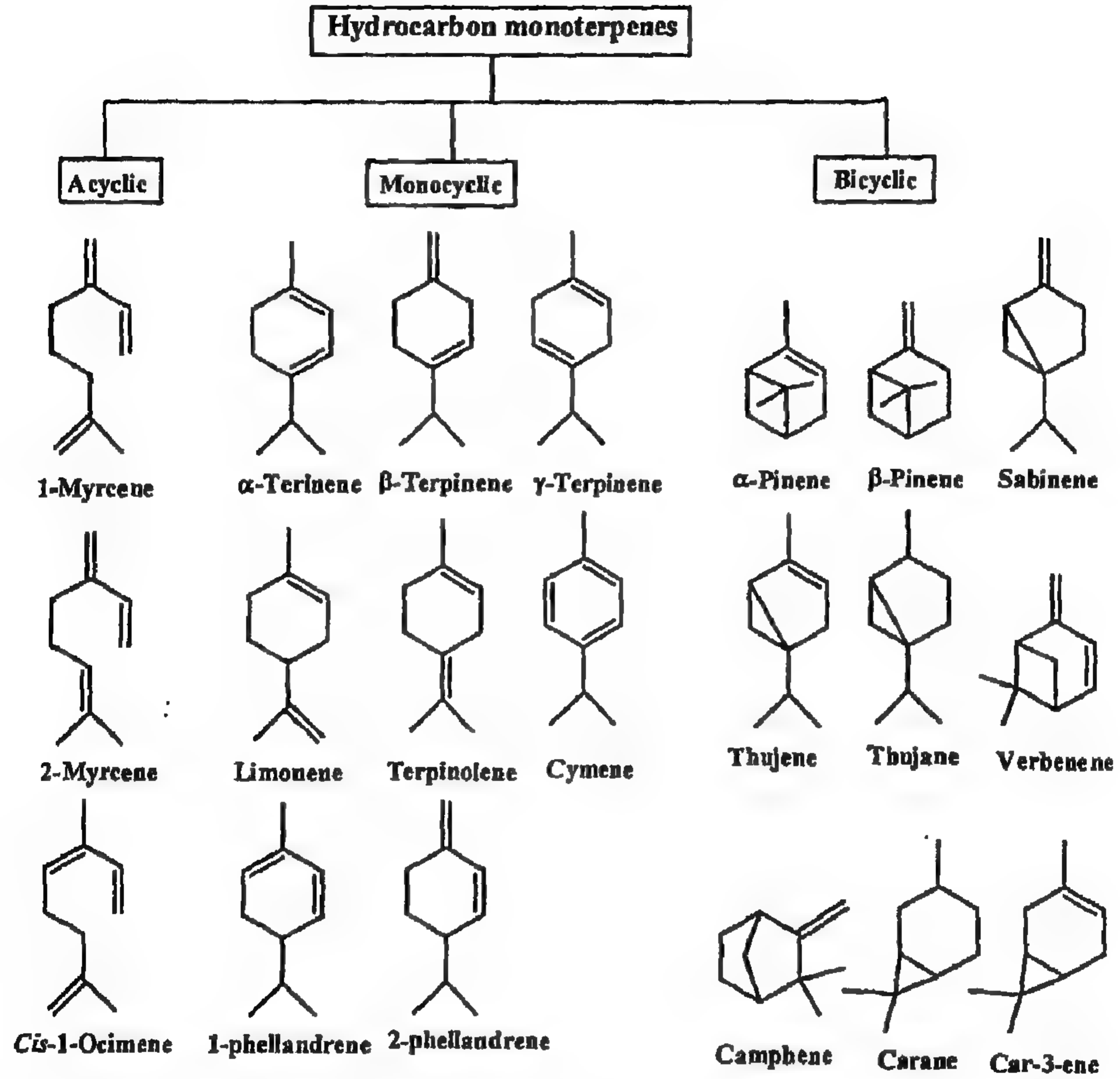
المونوتربينات هي مواد محبة للدهن سائلة أو صلبة متطايرة وتوجد كمواد دفاعية في الرانتج في الصنوبريات وفي الزيوت الطيارة وفي روائح الأزهار وهي التي يعزى إليها الخصائص المميزة للنكهات والروائح والعطور المميزة للعديد من النباتات. وبما أن المونوتربينات متطايرة فإن كميات كبيرة منها تتجمع في تركيبات معينة كما في بعض العائلات النباتية مثل العائلة الشفوية Limiaceae والعائلة المركبة Asteraceae والتي فيها غدد شعرية glandular trichomes بها خلايا إخراجية والتي تنتج التربينات وتفرزها في

تجاويف تحت البشرة. بالمثل فإن الصنوبريات يوجد بها الراتنج المحتوى على التربينات فى قنوات أو عناقيد مغطاة بطبقة من الخلايا التى تخلق التربينات و تفرزها فى التجاويف.

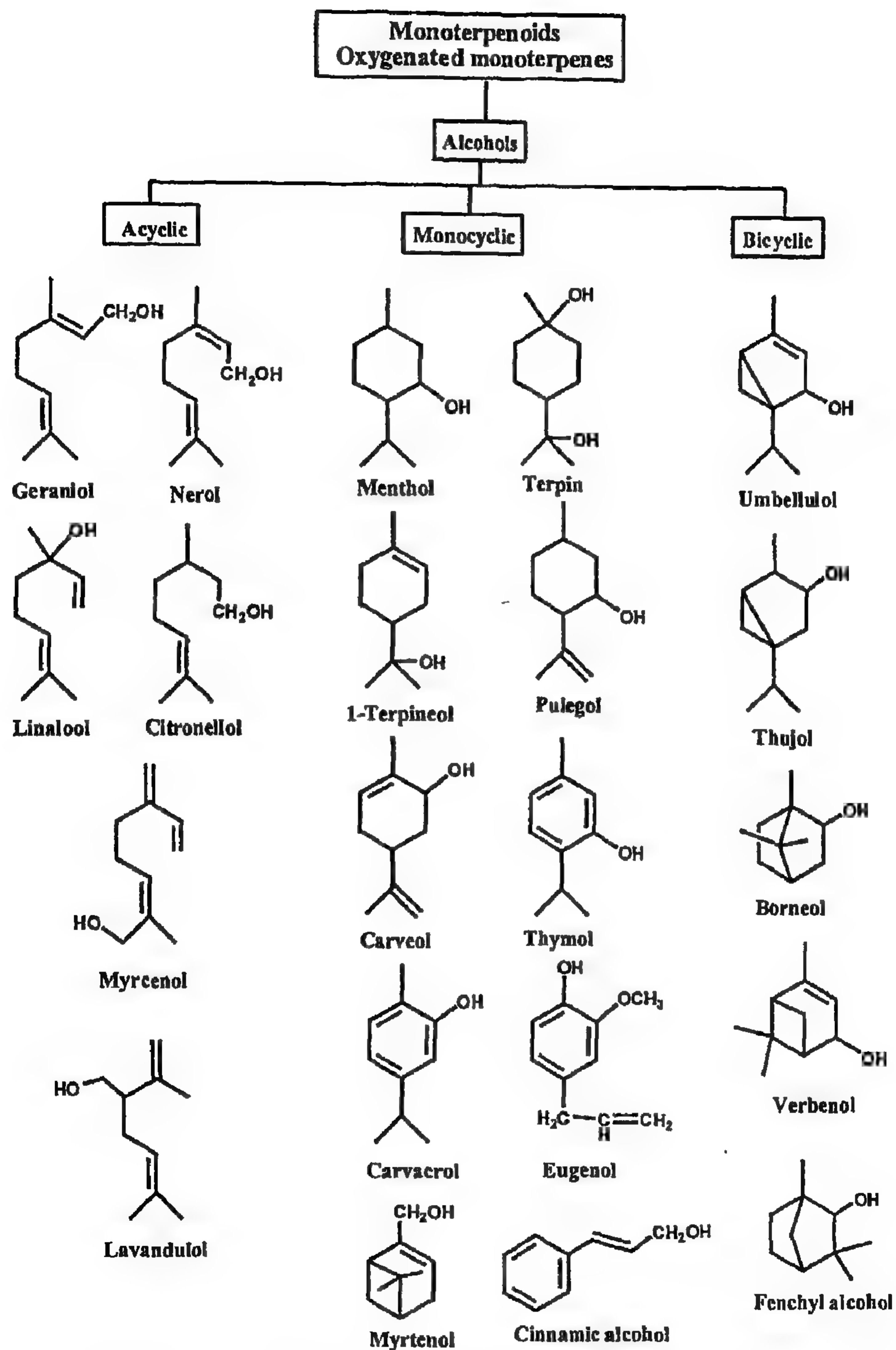
من الناحية الكيميائية فإن المونوتربينات تنقسم إلى قسمين كبيرين هما المونوتربينات الهيدروكربونية hydrocarbon monoterpenes (شكل 3-8) و المونوتربينات المؤكسدة أو المحتوية على الأكسجين oxygenated monoterpenes (أشكال 3-9 و 3-10 و 3-11) وكل قسم من هذه الأقسام الرئيسية ينقسم إلى المركبات غير الحلقية acyclic والوحيدة الحلقة monocyclic والثنائية الحلقة bicyclic . بالإضافة إلى ذلك فإن المونوتربينات المحتوية على الأكسجين oxygenated monoterpenes تحتوى عدد من الأقسام على حسب صورة المجموعة الفعالة الموجود فيها الأكسجين.

الدور الفسيولوجى للمونوتربينات هو الدفاع عن النبات وجذب الحشرات الملقحة للنبات والتواصل بين النباتات. التفاعل بين النبات والحشرات تم دراسة جيداً ، فعلى سبيل المثال فى حالة الصنوبريات فإن حدوث جرح أو ضرر للقلق بواسطة خنفساء القلف فإن النبات يفرز الراتنج الذى يحتوى على مركبات متطايرة مثل المونوتربينات السكيتربينات ومركبات غير متطايرة مثل الدايتربينات. المركبات المتطايرة مثل limonene و pinene تقوم بقتل الخنافس وكذلك لها دور مضاد للفطريات، أما باقى الراتنج فيحدث له تصليب ويكون محتوى على الدايتربينات فيصيد الحشرات ويغضى مكان الجروح. وعلى الرغم من أن الراتنج يحتوى على المونوتربينات السامة إلا أنه يجذب الخنافس للتعرف على العائل. المونوتربينات التى تتناولها الخنافس تتحول إلى فرومونات التى يمكن أن تجذب عدد أكبر من الخنافس أو تقوم بإعطاء إشارة بالتفريق.

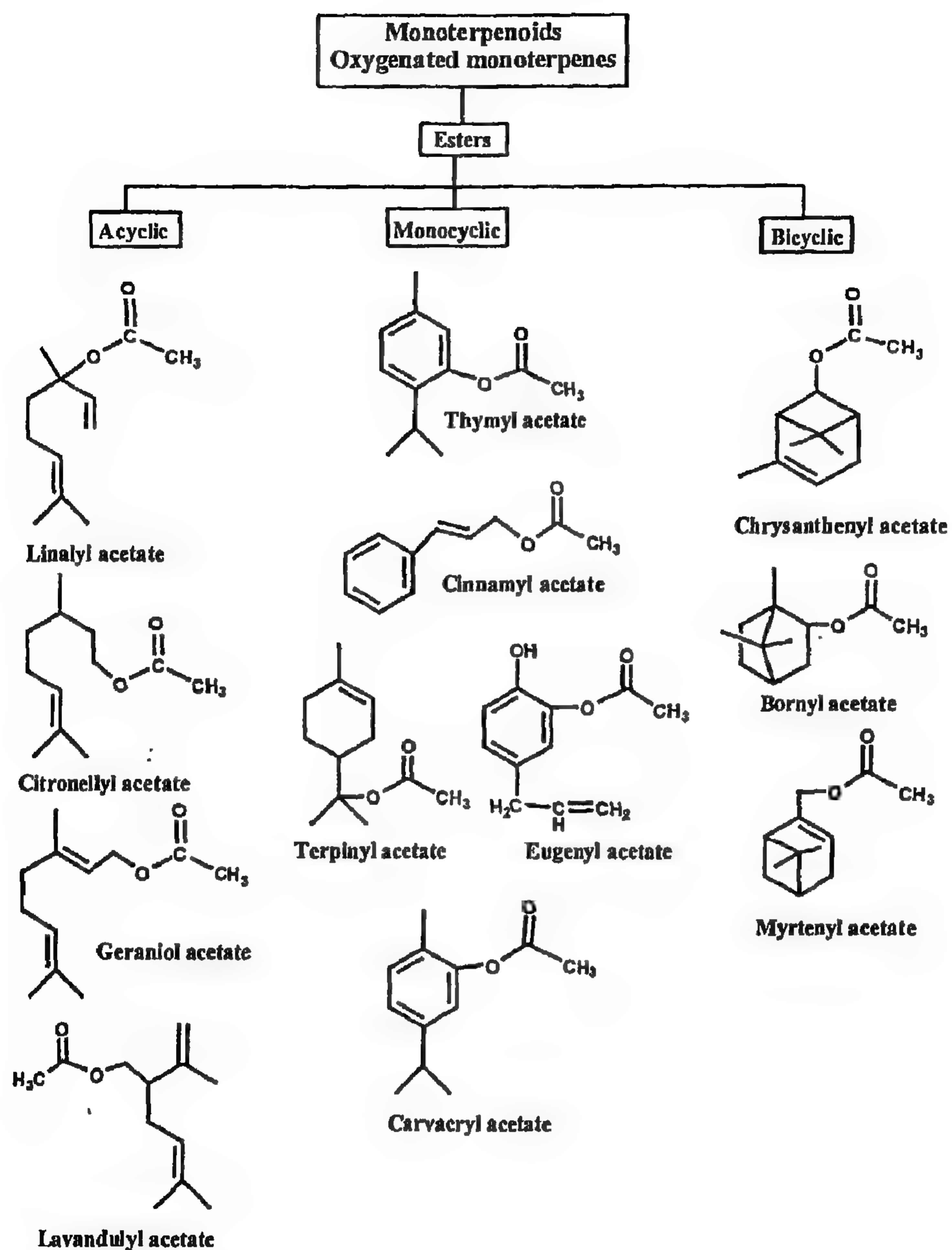
كما أن المونوتربينات يمكن أن تلعب دور آخر وهو يجذب بعض المفترسات التي تتغذى على خنافس القلف.



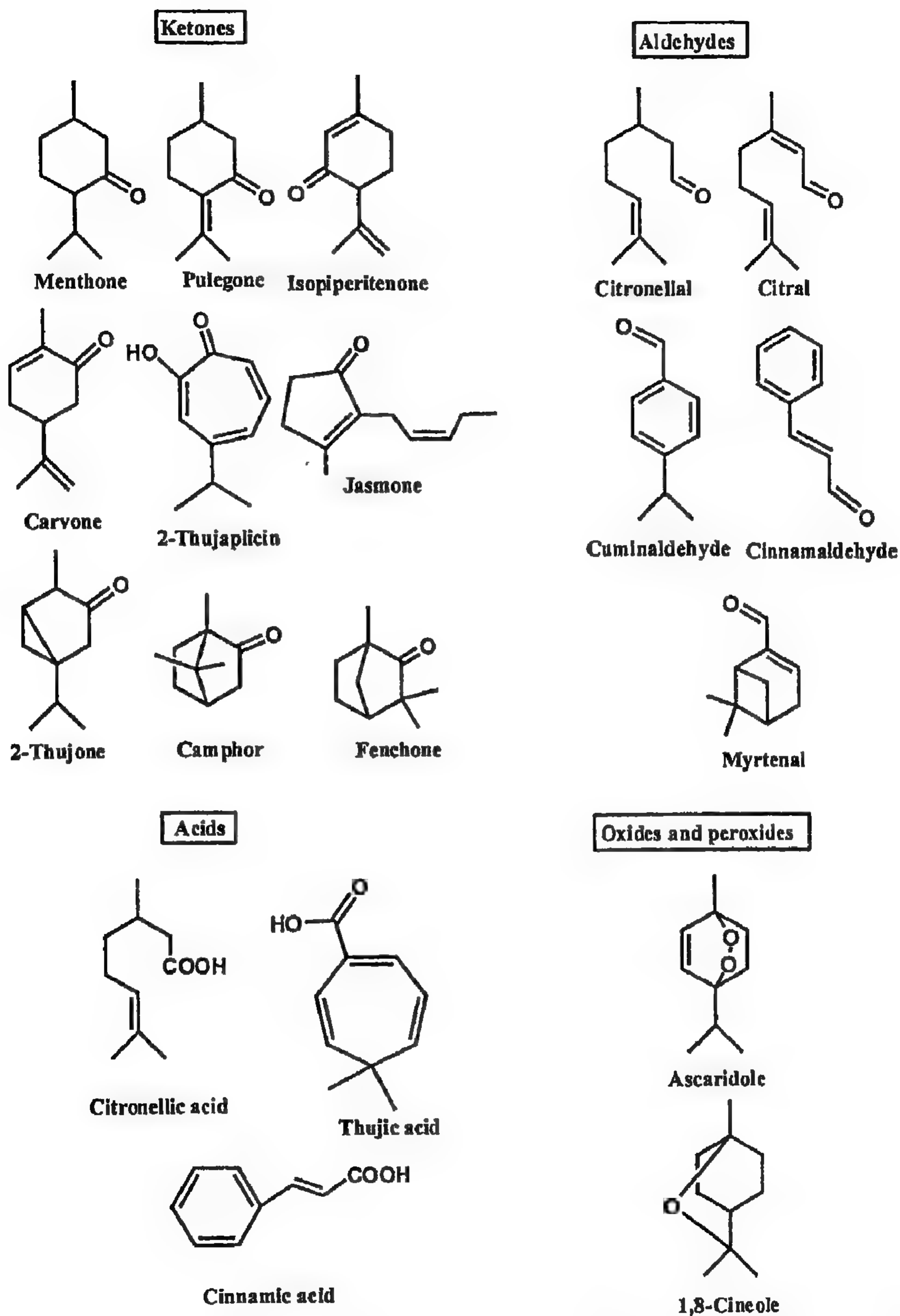
شكل 8-3. المونوتربينات الهيدروكربونية hydrocarbon monoterpenes



شكل 9-3. مركبات المونوتربينات الكحولية alcohol
monoterpenes غير الحلقية وأحادية الحلقة وثنائية الحلقة.



شكل 10-3. مركبات المونوتربينات المحتوية مجاميع إستيرية.



شكل 11-3. بعض مركبات المونوتربينات المحتوية على مجاميع كيتون وألدهيد وكربوكسيل وإيثر.

العديد من المونوتربينات لها تطبيقات في صناعة العطور ومستحضرات التجميل والعلاج بالروائح aromatherapy والمبيدات الحشرية. المنتول menthol والذي يوجد في الزيوت الطيارة لأجناس النعناع *Mentha spp.* يعتبر من أكثر المونوتربينات استخداماً فهو يوجد في الأدوية وفي منتجات العناية بالفم وفي اللبان وفي منتجات الدخان. أكثر من 7000 طن من المنتول تنتج سنوياً سواء كان من التخليق الكامل أو من التقطير البخاري لنبات *Mentha arvensis var piperascens*. التأثير البارد الذي يحدث بواسطة المنتول راجع إلى أنه ينشط قنوات الكاتيون والتي تعمل كمستقبلات حرارية.

للمونوتربينات العديد من الاستخدامات الطبية مثل التأثير المضاد للفطريات والبكتيريا والفيروسات والتأثير المضاد للأكسدة والمضاد السرطان وخافض للضغط ومضاد للتشنج وغيرها.

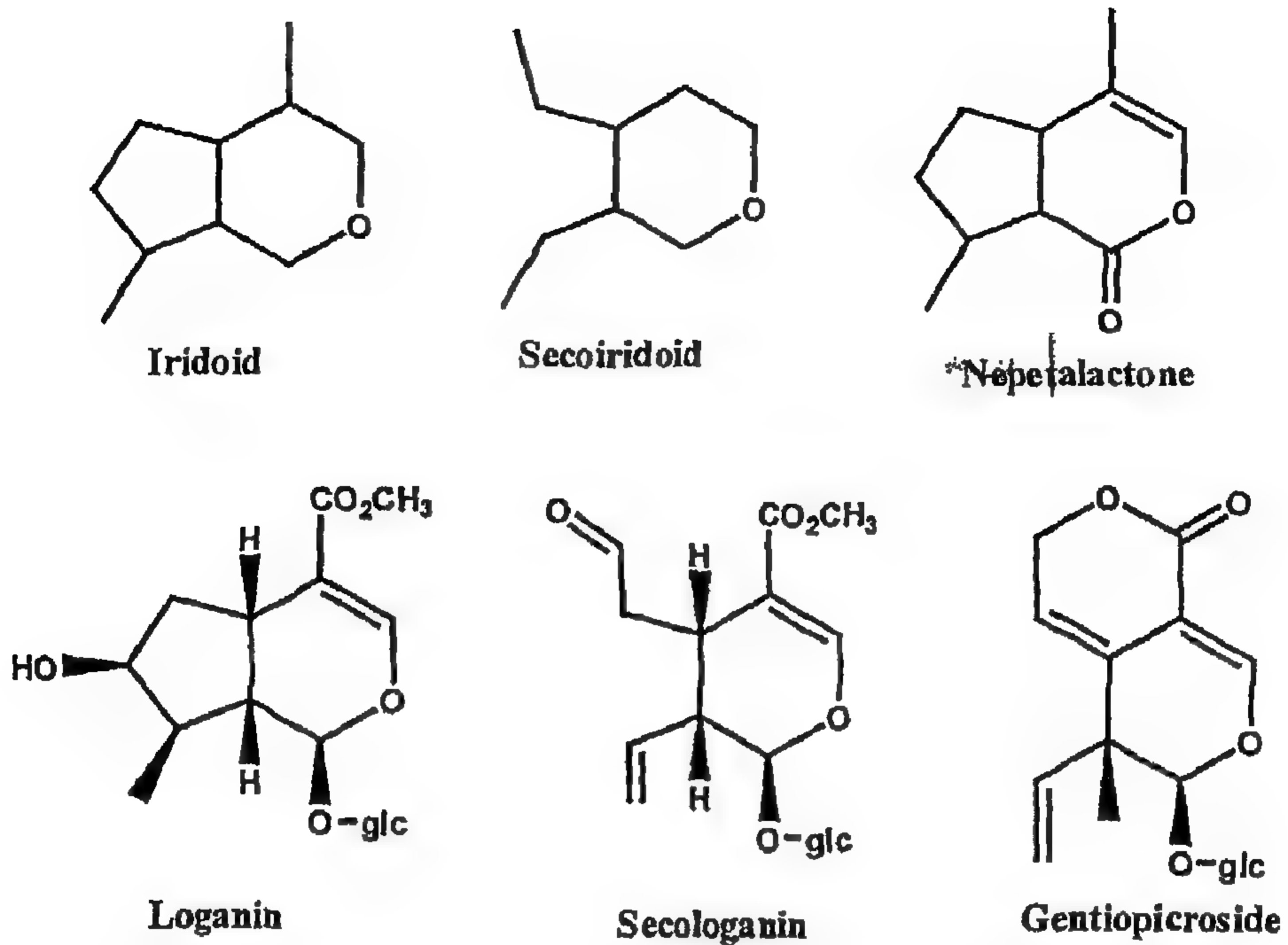
الإيريدويدات Iridoids

هي عبارة عن قسم من المونوتربينات ثنائية الحلقة والتي توجد في النباتات وفي بعض الحيوانات وغالباً ما تكون مركبات وسطية في تخليق بعض القلويدات. من الناحية الكيماوية فهي تتكون من حلقة بنّان cyclopentane مرتبطة بحلقة سداسية غير متجانسة تحتوي على الأكسجين (شكل 3-12) كما في مركب nepetalactone وهو المادة الرئيسية في زيت نعناع القط *Nepeta spp.* وهذا المركب يعتبر من أقوى المركبات الطبيعية طرداً للبعوض، أم النبات فله تأثيرات سلوكية على القطط. مجموعة الهيدروكسيل الموجودة على هيكل الإيريدويدات غالباً ما يحدث عليها إضافة لوحد جلكوز عليها لذلك فإن هذه المركبات غالباً ما توجد في صورة جليكوسيدات. في بعض المركبات يحدث فتح للحلقة الخماسية ويكون ما يعرف بـ

secoiridoides (شكل 3-12). سميت هذه المركبات بهذا الاسم نسبة إلى نوع من النمل *Iridomyrmex* والذي تنتج هذا النوع من المركبات للدفاع عن نفسها.

توجد الإريدويدات في العديد من النباتات وأن كانت من العلامات التقسيمية المميزة لأجناس *Plantago* و *Galium* و *Scrophularia* . عدد من هذه المركبات لها طعم مر قوى لذلك فهي تعمل كمانعات للتغذية Feeding deterrents وعلى الجانب الآخر فإن نبات *Gentiana lutea* والذي يحتوى على مركبات amarogemtine و gentiopicroside (شكل 3-12) ذات الطعم المر يستخدم في التجهيزات التي التي تعمل كمقويات ضد فقدان الشهية وعسر الهضم. الإريدويدات توجد في العديد من النباتات الطبية وربما تكون هي المسؤولة عن خصائصها العلاجية، حيث وجد أن الإريدويدات النقية لها العديد من التأثيرات البيولوجية مثل علاج أمراض القلب والأوعية الدموية والسكر ومضادات للإلتهابات ومضادات للتشنج ومضادات للسرطان وتزيد المناعة ومسهلة أو تساعد في علاج الإمساك.

النباتات تنتج هذه المركبات بغرض الدفاع عن نفسها من الحشرات وضد الإصابة بالكائنات الحية الدقيقة، أما بالنسبة للإنسان والحيوان فهي لها طعم مر وغير مستصاغة لها. كما يمكن استخدامها في طرد البعوض. كما تستخدمها الحشرات في الوقاية أو الحماية حيث يمكنها الحصول عليها من غذائها أو حتى تخليقها داخل أجسامها.



شكل 3-12. الهيكل العام وبعض مركبات الإيريديديات الموجودة في النباتات.

5. السسكيوتربينات Sesquiterpenes

السسكيوتربينات تحتوي ثلاث وحدات أيزوبرين وتتكون من تكثيف جزئ من (DMAPP) dimethylallyl diphosphate مع جزيئين من isopentenyl diphosphate (IPP) لتعطى المركب الوسطى المركزى farnesyl diphosphate والذي يحتوى 15 ذرة كربون. هذا المركب يتحول إلى كل السسكيوتربينات المعروفة سواء كانت غير الحلقية أو أحادية الحلقة أو عديدة الحلقات والتي يزيد عددها عن 10000 مركب. بصفة عامة السسكيوتربينات أقل تطايراً من المونوتربينات وهى أحد المكونات الأساسية للزيوت الطيارة وإن كانت توجد في العديد من النباتات غير المحتوية على زيوت طيارة.

من الناحية الكيميائية فإن السسكيوتربينات لها ثلاث أقسام كيميائية رئيسية هي:

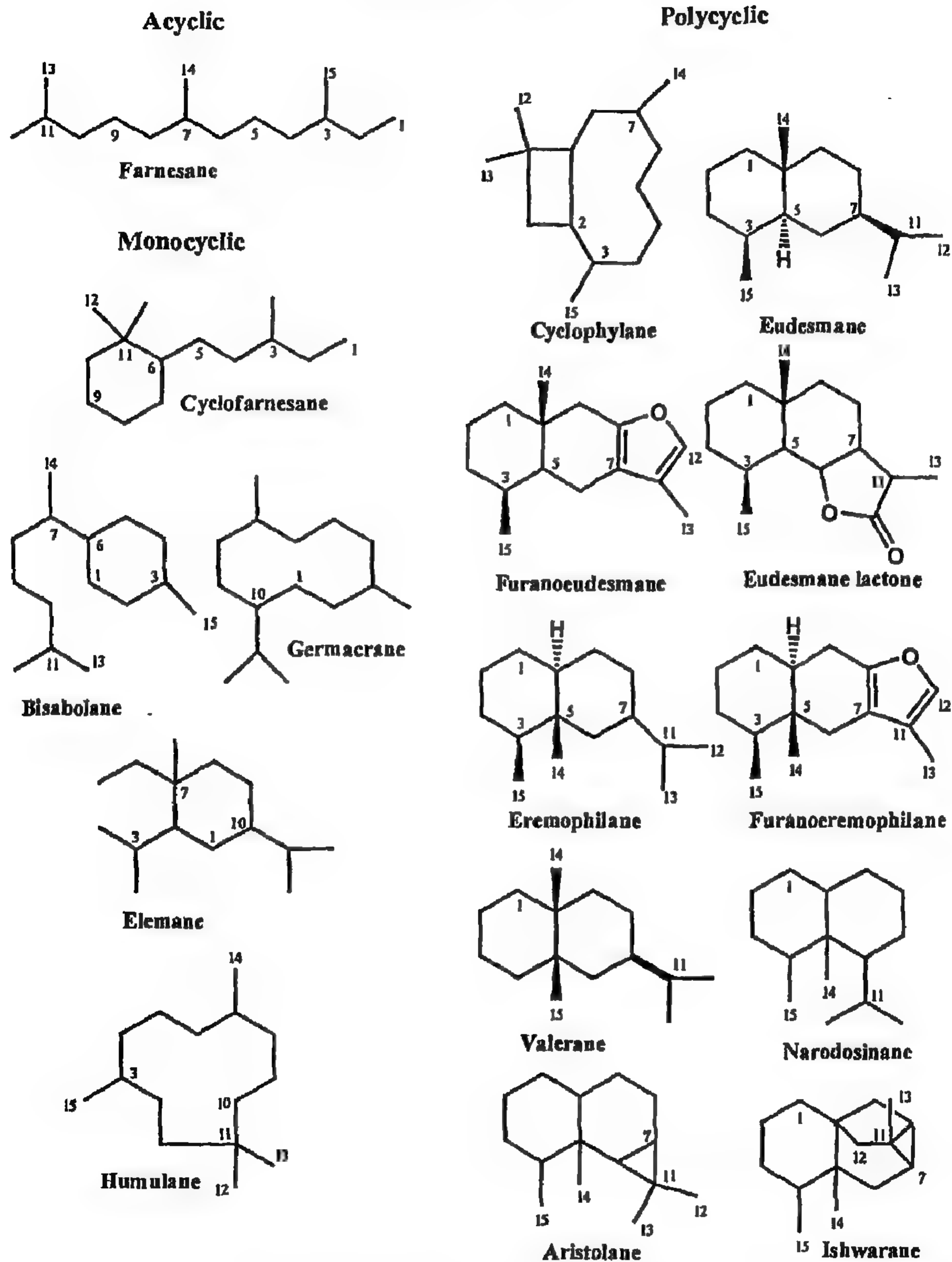
أ. السسكيوتربينات غير الحلقية Acyclic sesquiterpenes

ويوجد منها قسم واحد فقط هو Farnesanes (شكل 3-13) وتحت هذا القسم يوجد عدد من المركبات الهامة مثل farnesane و farnesene و farnesol و nerolidol و 4,8-dimethyl-1,3,7-nonatriene و farnesoic acid و methylfarnesate و sinensal (شكل 3-14).

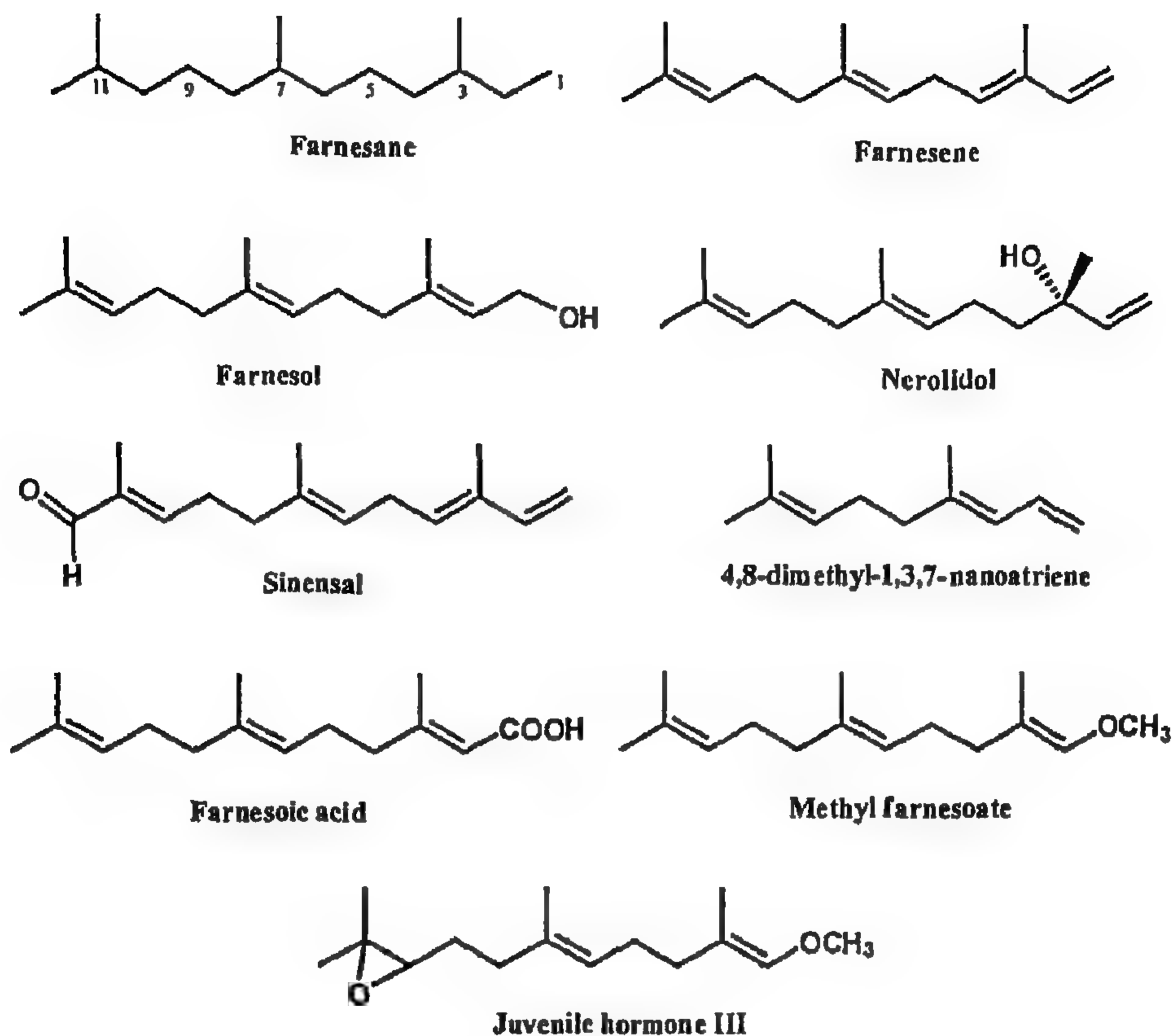
ب. السسكيوتربينات أحادية الحلقة Monocyclic sesquiterpenes

يوجد تحت هذا القسم عدد من الأقسام الفرعية مثل cyclofarnesanes و bisabolanes و germacrane و elemene و humulane (شكل 3-13). ويقع تحت هذه التحت أقسام عدد من المركبات ذات الفعل البيولوجي المميز مثل حمض الأبسيسيك abscisic acid و zingiberene و bisabolol و sesquisabinene و germacrone و elemenone و periplanone A و germacrene B و humulene كما هو موضح في شكل 3-15.

Sesquiterpene classes



شكل 3-13. معظم الأقسام الرئيسية لمركبات السسكيوتربينات.

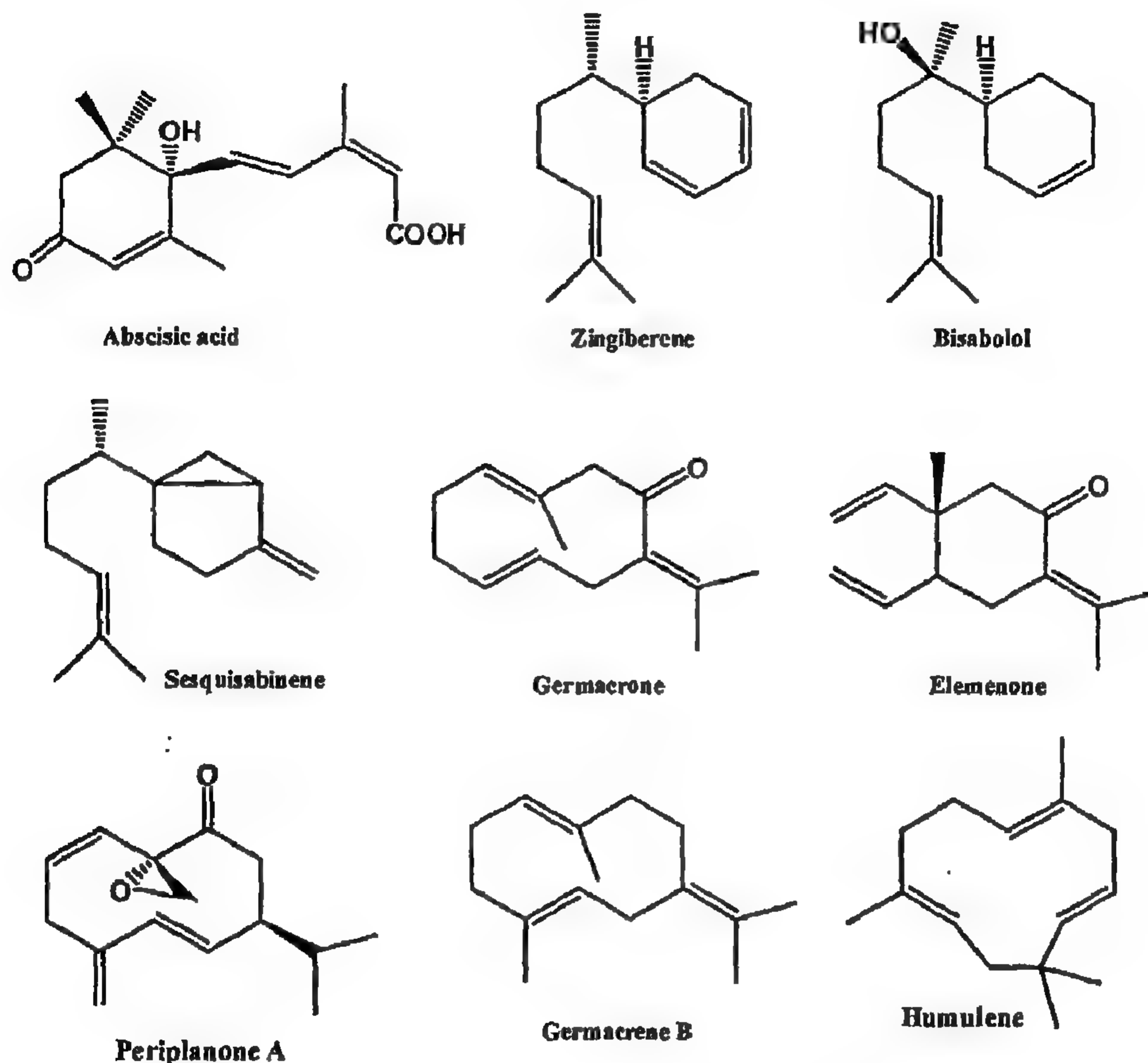


شكل 3-14. أمثلة لمركبات السسكيوتربينات غير الحلقية.

ج. السسكيوتربينات عديدة الحلقات Polycyclic sesquiterpenes

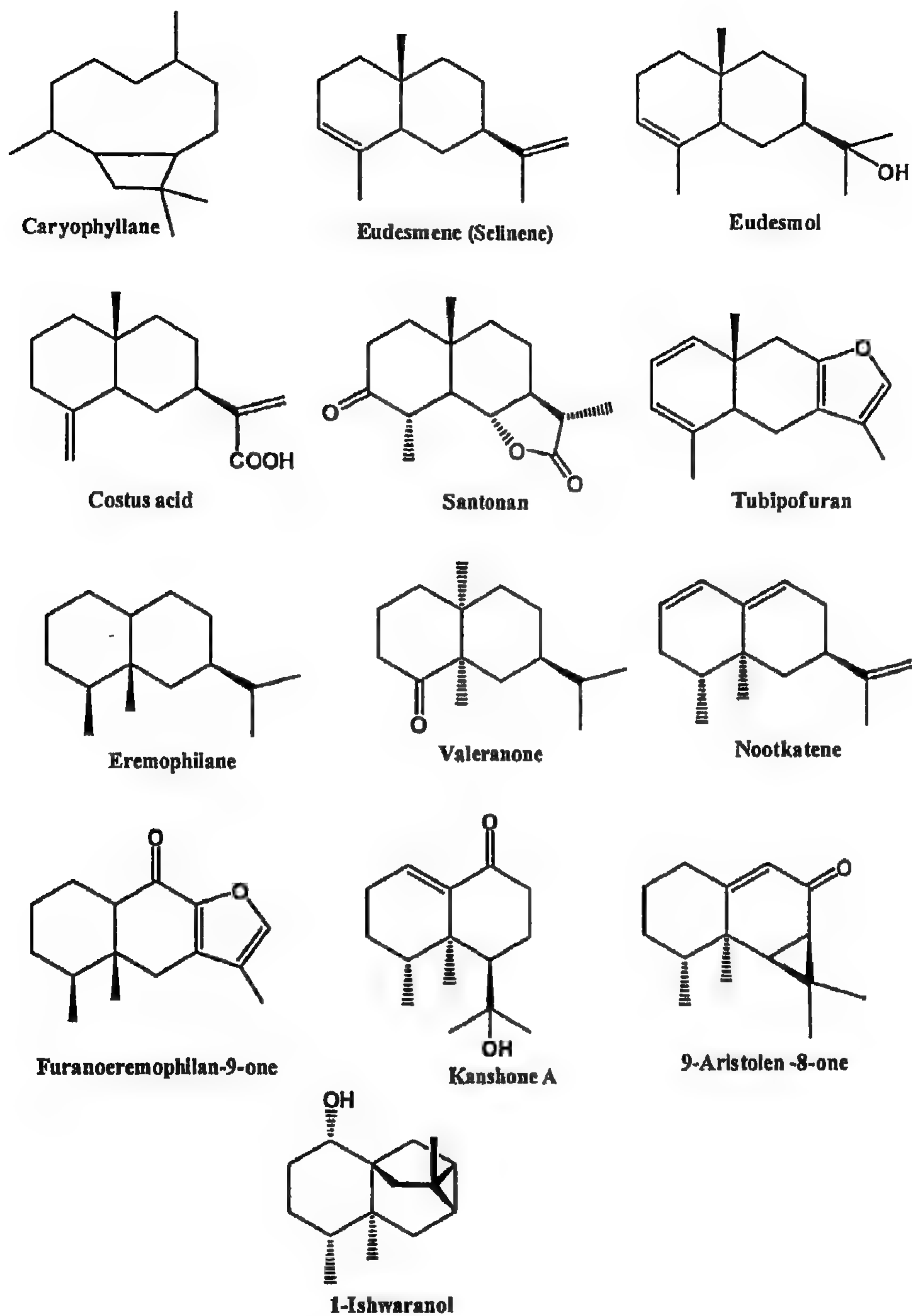
هذا القسم يعتبر هو أكبر أقسام السسكيوتربينات ويقع تحته عدد من الأقسام الفرعية وهي caryophyllanes و eudesmanes (selinanes) والتي يشتق منه تحت ثلاثة أقسام هي furanoeudesanes و lactones eudesmane و eremophilanes ويشترك منه furanoeremophilanes و valeranes و nardosinanes و aristolanes و ishwaranes (شكل 3-13). ومن المركبات التي تقع تحت هذه الأقسام caryophyllane و eudesmene و eudesmol و costus acid و santonan و tubipofuran و eremophilane

valeranone و nootkatene و furanoeremophilan-9-one و kanshone و 9-aristolen-8-one و 1-ishwaranol (شكل 3-16).



شكل 3-15. أمثلة لمركبات السسكيوترينات أحادية الحلقة.

من مركبات السسكيوترينات غير الحلقية الهامة مركب الفارنيسول farnesol الموجود في العديد من الزيوت الطيارة مثل السترونيلا وزهرة البرتقال وحشيشة الليمون والورد والمسك. هذا المركب يستخدم في صناعة العطور، كما يستخدم كمبيد ضد الحلم، وأيضاً كفورمون للحشرات والثدييات، هذا المركب أظهر تأثير مضاد للخميرة *Candida albicans*. أما مركب farnesene له تأثير فورموني تحذيري للمن، حيث يفرز عندما



شكل 3-16. أمثلة لمركبات السسكيوتربينات عديدة الحلقات.

يهاجم المن بواسطة المفترسات فيجعل المن يوقف التغذية ويبتعد ويعطى أفراد مجنحة وتغادر العائل. كما وجد أن هذا المركب يفرز بواسطة نبات القطن عندما يصاب بواسطة الحشرات.

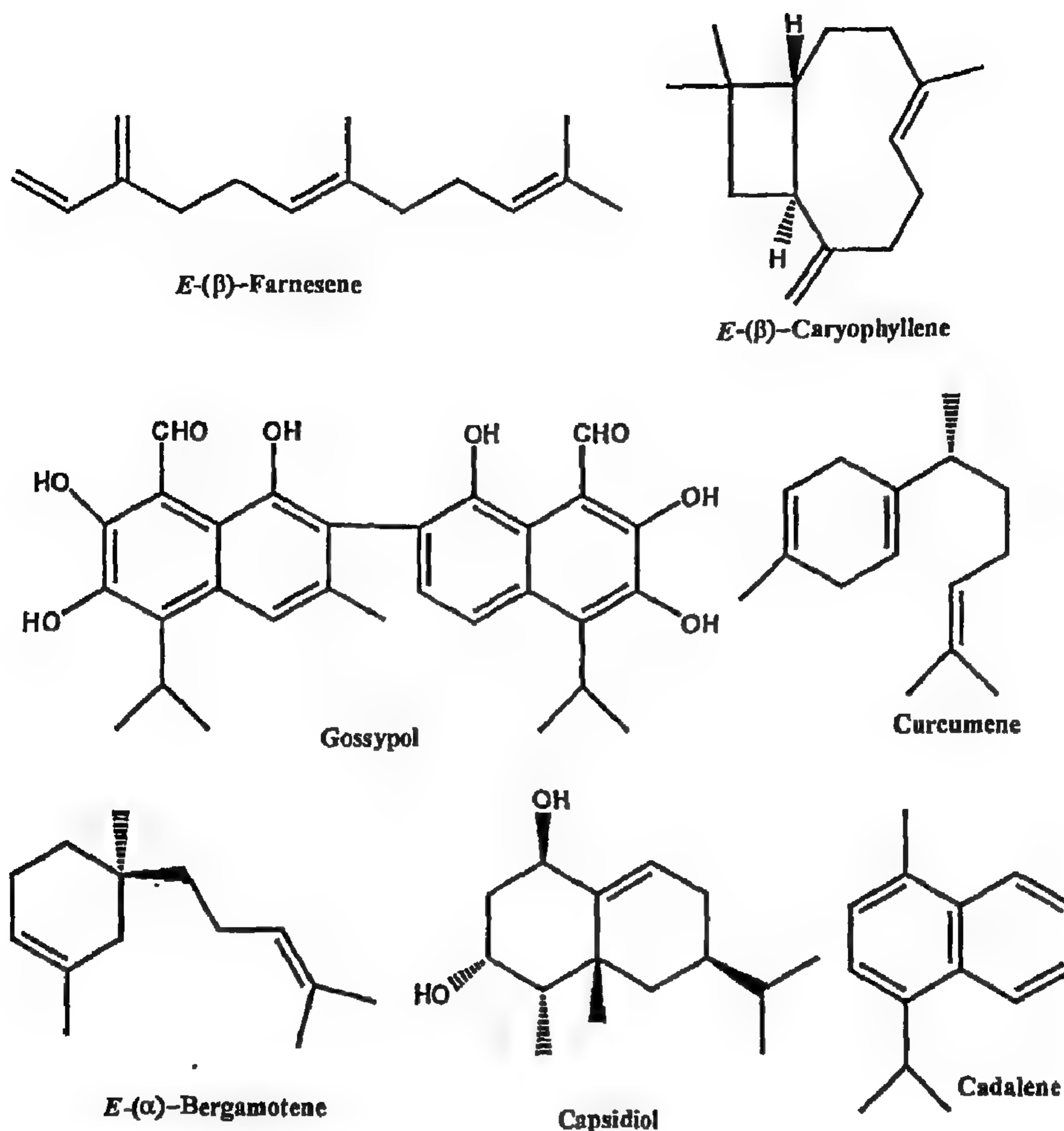
مركب Nerolidol موجود في زيوت أزهار البرتقال والياسمين واللافندر والشاي وحشيشة الليمون. هذا المركب له رائحة خشبية أى رائحة القلف الطازج. هذا المركب يستخدم في صناعة العطور والنكهات. هذا المركب يبدو أيضا أنه ينتج من أوراق عدد كبير من النباتات عند الإصابة بالحشرات وبعد ذلك يتحول إلى مركب C11-homoterpene هو 4,8-dimethyl-1,3,7- nonatriene والذي يجذب الحشرات المفترسة. من المركبات الهامة والتي لها تأثيرات هرمونية مركب methylfarnesoate والذي يعتبر الآن هرمون شباب في القشريات و juvenile hormone III و الذى يتحكم فى التطور والتكاثر فى الحشرات والمركبان يخلقان من farnesoic acid فى غدة الجسم الكروى corpora allata .

حمض الأبسيسيك abscisic acid من السسكيوتربينات وحيدة الحلقة وهو هرمون نباتى يلعب دوراً فى تطور ونمو النبات ومنها خمول البراعم كما يلعب دوراً فى إستجابة النبات للظروف البيئية غير المناسبة والإصابة بالأمراض، فمع دخول الشتاء ينتج حمض الأبسيسيك فى البراعم الطرفية ويعمل على خفض نمو النباتات كما أنه يثبط إنقسام الخلايا ويثبط إنبات البذور أى يضاد عمل هرمون الجبريلين.

للسسكيوتربينات دور فى التداخل الثلاثى بين النبات والحشرات والمفترسات أو المتطفلات tritrophic plant-herbivore-parasite interactions ، فعلى سبيل المثال نبات الذرة المصاب ببرقات حرشيفية الأجنحة يفرز مركبى (E)- β -farnesene و (E)- α -bergamotene (شكل

3-17) واللذان يجذبان الديور المفترس *Cotesia marginiventris* ، وأيضاً وجد أن جذور نبات الذرة تفرز $(E)-\beta$ -caryophyllene عند الإصابة بخنفساء *Diabrotica virgifera* وذلك لجذب نيماتودا *Helerorhabditis megidis* المتطفلة على هذه الخنفساء.

هناك عدد آخر من مركبات السسكيوتريينات الفعالة بيولوجياً مثل مركب curcumene والذي له خصائص إيدائية حشرية وطارد للحشرات ومانع للتغذية. ومركب الجيسبول gossypol وهو مركب sesquiterpene dimmer موجود تقريباً في كل أصناف القطن. هذا المركب له سمية للحيوانات مثل الفئران والدواجن والإنسان، كما أن للمركب تأثير مضاد للسرطان ويخفض خصوبة الذكور. على الجانب الآخر نبات القطن الذي به تركيز عالي من الجيسبول يكون أكثر مقاومة للإصابة بالحشرات. هذا المركب يجب التخلص منه من بذور القطن قبل استخدامة في الغذاء. مركب capsidiol يتراكم في نبات الدخان و نبات الفلفل الحار نتيجة للإصابة بالفطريات ولذلك فهو يعتبر phytoalexin . مركب cadalene والذي يوجد في العديد من الزيوت الطيارة ، هذا المركب يعتبر كدليل حيوى biomarker والذي يعطى معلومات عن طبيعية النباتات التي كانت موجودة في فترات زمنية سابقة في أماكن معينة.



شكل 3-17. بعض مركبات السسكيوتربينات من مجاميع مختلفة وذات الفعالة البيولوجية المميزة.

السسكيوتربينات اللاكتونية Sesquiterpene lactones

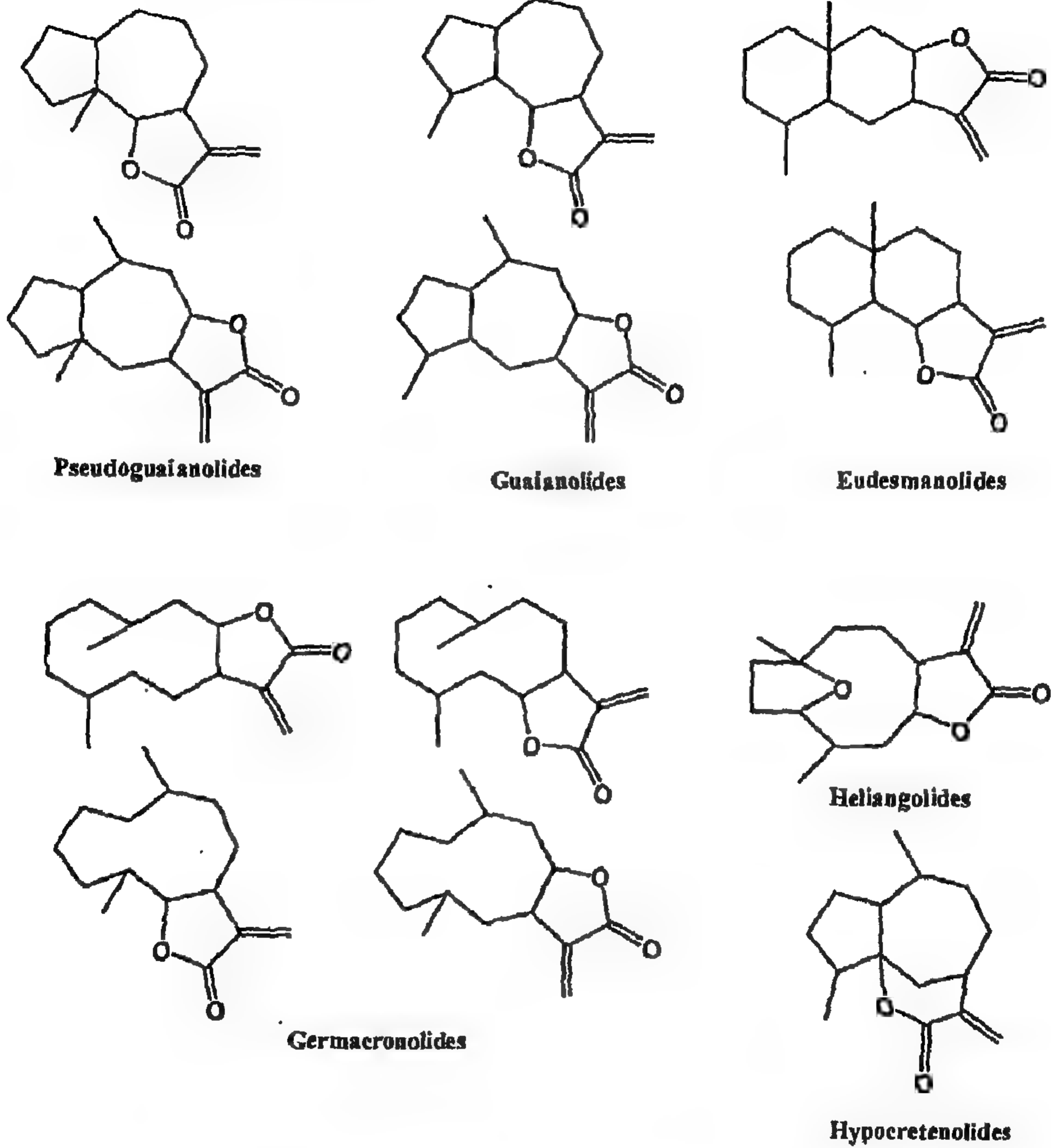
تعتبر السسكيوتربينات المحتوية على اللاكتون أحد أقسام السسكيوتربينات عديدة الحلقات، لكن نظراً للأهمية البيولوجية الكبيرة لهذه المجموعة ونظراً لإحتوائها على حلقة اللاكتون المميزة ، وأيضاً لوجودها في النباتات ذات الأهمية الطبية سوف نتكلم عنها بشئ من التفصيل هنا.

السسكيوتربينات اللاكتونية هي مجموعة كبيرة من المركبات الفعالة بيولوجياً والموجود في العديد من النباتات من عائلات مختلفة وإن كانت تتركز في العائلة المركبة Asteraceae. تم التعرف على ما يزيد عن 3000 مركب حتى الآن.

يوجد تحت هذه المجموعة عدد من الأقسام وهي pseudoguainolides و guaianaolides و germanocarnolides و eudesmonolides و heliangolides و hyptocretenolides (شكل 3-18)، وتمتاز هذه المجماميع بإحتوائها على حلقة اللاكتون الخماسية والمقطع olides يعنى مجموعة لاكتون. وجد أنه في الغالب أن كل نوع نباتي يحتوى على نوع واحد من هذه المركبات. كما وجد أن هذه المركبات تتركز في الأوراق وفي رؤوس الأزهار ، وتتراوح نسبها بين 0.01 إلى 8 % من وزن النبات الجاف.

أهم خاصية لهذه المركبات هي إحتوائها على حلقة الجاما لاكتون γ -lactone ring والتي تحتوى غالبا على مجموعة الفا ميثلين α -methylene group . لذلك وجود مجموعة α,β -unsaturated lactone هامة جداً للفاعلية البيولوجية لهذه المركبات حيث أنها تعمل كجوهـر محب للشحن الموجبة وتعمل على ألكلة البروتين خاصة المحتوى على مجاميع الثيول SH فتعمل على تثبيط بعض الإنزيمات الهامة في الخلية. على الجانب الآخر عملية الكلة البروتين هي السبب في الحساسية والسمية الخلوية التى تحدثها مركبات السسكيوتربينات المحتوية على α,β -unsaturated lactone . ثم أن هذه المركبات تحتوى على مجاميع أخرى مثل وجود مجاميع الهيدروكسيل و الإسترات و حلقات الإبوكسيد epoxide rings . عدد

قليل من السسكيوتربينات لاكتون توجد في صورة جليكوسيدات والبعض منها يحتوى على ذرات هالوجين وكبريت.



شكل 3-18. الهياكل الأساسية لأقسام السسكيوتربينات اللاكتونية
sesquiterpene lactone.

تكسب مركبات السسكيوتربينات لاكتون النباتات التي تحتوها الطعم المر خاصة نباتات العائلة المركبة لذا فإن بعض هذه المركبات تعمل كمانعات للتغذية ضد الحشرات ، كما أن لهذه المركبات تأثير مضاد للإلتهابات. من

أشهر النباتات التى تحتوى هذه المركبات نبات الكاموميل chamomile أو *Matricaria recutita* والذى يعتبر من أشهر النباتات الطبية. وجد أن لمركب parthenolide (شكل 3-19) والموجود فى نبات الينسون *Tanacetum parthenium* وغيرها من النباتات تأثير مضاد للصداع النصفى حيث يحدث ذلك من خلال منع تجمع الصفائح الدموية وإفراز مادة السيروتونين serotonin .

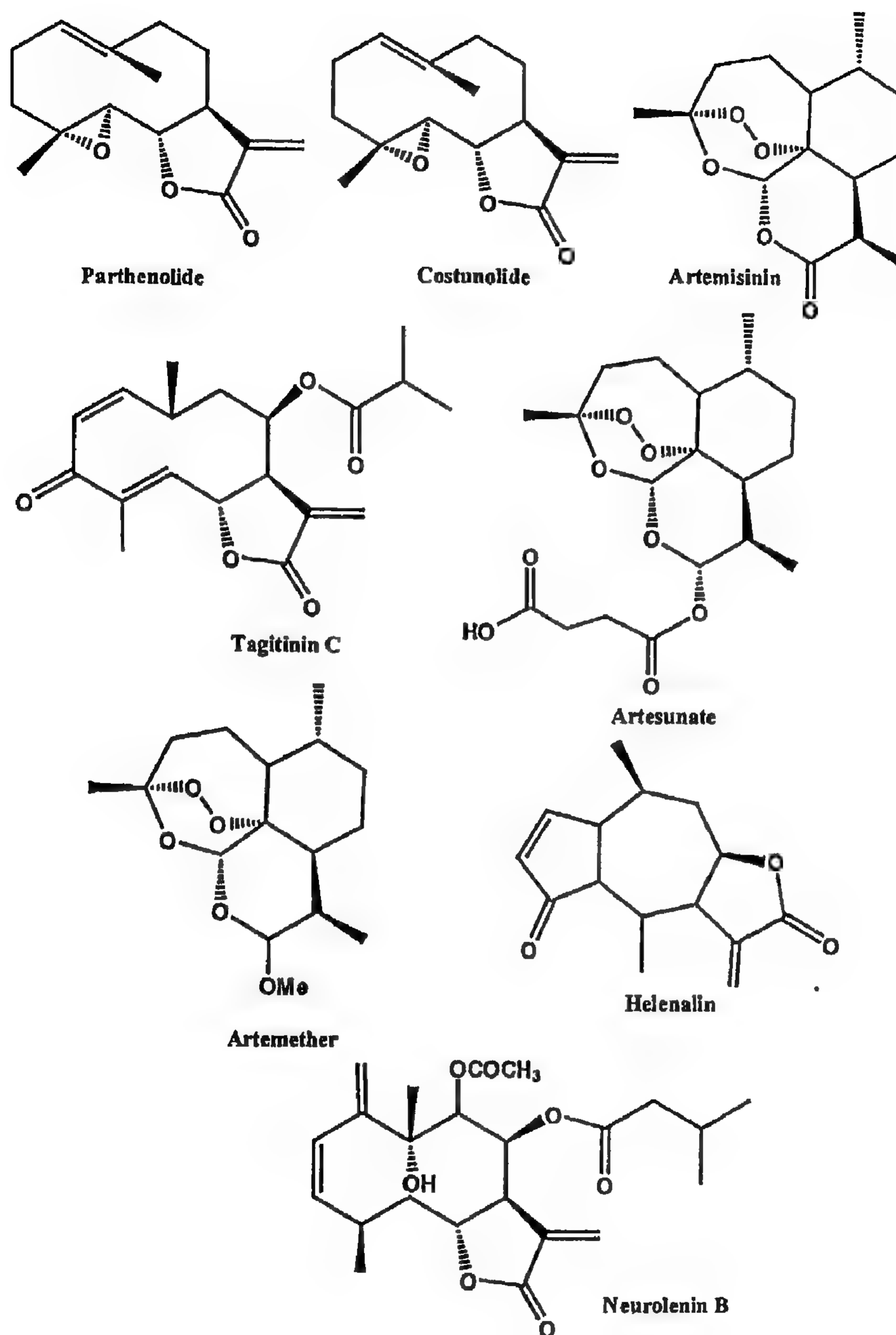
مركب artemisinin واحد من المركبات الواعدة فى مكافحة الملاريا وهو عبارة عن مركب رباعى الحلقات وبه حلقة لاكتون سداسية وكذا تركيب حلقى فريد هو 1,2,4-trioxane ring ويوجد هذا المركب فى نوع من الشيح هو *Artemisia annua* والذى يستعمل فى الصين منذ قرون لعلاج أنواع من الحمى ومنها الملاريا . كانت نقطة البداية لاكتشاف مركب artemisinin عندما طلب الرئيس الفيتنامى Ho Chi Minh من الحكومة الصينية دواء لعلاج الملاريا حتى يستطيع أن يواجه الجيش الأمريكى فى الغابات الموبوءة بالملاريا أثناء الحرب الأمريكية ضد فيتنام. حيث تم عمل حصر للنباتات الصينية ضد الملاريا ووجد أن مستخلص الإثير لنبات *A. annua* له نشاط عالى ضد الملاريا وذلك سنة 1971م وعليه تم عزل مركب artemisinin فى سبعينيات القرن الماضى، ثم تم تحضير مركبين آخرين وذلك بتعديل تركيب artemisinin وهما artesunate و artemether وهما أكثر فاعلية من المركب الأصيل وهما الآن يستخدمان على نطاق واسع ضد الملاريا مع بعض العقاقير الأخرى مثل مشتقات quinine وهما mefloquine و lumefantrine (شكل 3-19) وهذه الخلطة تؤخر ظهور صفة المقاومة للبلازموديوم *Plasmodium* .

نجاح artemisinin أدى إلى زيادة الطلب عليه والذي لا يمكن تغطيته عن طريق إستخلاص المركب من نبات *A. annua* والذي يمثل المركب فيه من 0.01 إلى 1.5 %. وفي محاولة لإيجاد حل لهذه المشكلة في البلاد الموبوءة بالمalaria فإن عمليات التربية للنبات بالطرق التي تزيد من تركيز artemisinin أو استخدام البيوتكنولوجي في إنتاج المركب البادئ precursor وهو مركب artemisic acid وذلك عن طريق نقل الجين إلى النبات.

بالإضافة إلى ما سبق فإن لمركبات السسكيوتربينات لاكتون تأثيرات بيولوجية هامة مثل مثل التأثير المضاد للسرطان لبعض المركبات مثل costunolide و parthenolide و helenalin و artemisinin (شكل 3-19). كما أنها لها تأثيرات مضادة للإلتهابات كما في مركبات costunolide و parthenolide و helenalin ومضاد للمalaria كما لمركبات artemisinin و tagitinin C و neurolenin B وغيرها. والتأثيرات المضادة للفيروسات مثل فيروس الكبد الوبائي بى hepatitis B virus (HBV) كما لمركبات artemisinin و artesunate. هذا بالإضافة إلى التأثيرات الأخرى كالمضادة للفطريات والبكتيريا والقواقع والحشائش.

6. الدايتربينات أو التربينات الثنائية Diterpenes

الدايتربينات هي مجموعة متنوعة من المركبات والتي تحتوى على أربع وحدات أيزوبرين و 20 ذرة كربون في هياكلها الأساسية. تخلق هذه المركبات بإتحاد جزئ واحد من dimethylallyl diphosphate (DMAPP) مع ثلاث جزيئات من isopentenyl diphosphate (IPP) لتعطى مركب geranylgeranyl diphosphate (GGPP). هذا المركب يحدث له العديد من التغيرات والتحورات الكيميائية مشتملة على التحلق أى تكوين



شكل 3-19. بعض مركبات العسكيوتربينات لاكتون والتي لها أدوار بيولوجية مميزة.

الحلقات والأكسدة وإعادة التنظيم لتنتج عنه مجموعة كبيرة من أقسام مركبات الدايتربينات. مركبات الدايتربينات بصفة عامة مرتفعة في درجة غليانها لذلك فهي ليست من المكونات الرئيسية للزيوت الطيارة لكن توجد في المواد الراتنجية التي تفرزها الصنوبريات. يتنوع التركيب الكيماوي لمركبات الدايتربينات تنوعاً كبيراً أي أنه يوجد عدد كبير من أقسام هذه المركبات. تتواجد هذه النباتات بصفة رئيسية في النباتات وأن كانت أيضاً موجودة في الفطريات وغيرها من الكائنات الحية الأخرى.

الدايتربينات تنقسم إلى عدد من الأقسام على حسب عدد الحلقات المتكونة منها ثم تنقسم بعد ذلك إلى تحت أقسام أخرى على أساس مكان ارتباط الذرات ببعضها لتكوين الحلقات وطبيعة التحورات أو التغييرات الكيميائية التي تحدث بها وهذه الأقسام هي :

أ- الدايتربينات غير الحلقية *Acyclic diterpenes*

يتبع هذا القسم مجموعة *phytanes* كما هو موضح في شكل 3-20.

ب- الدايتربينات أحادية الحلقية *Monocyclic diterpenes*

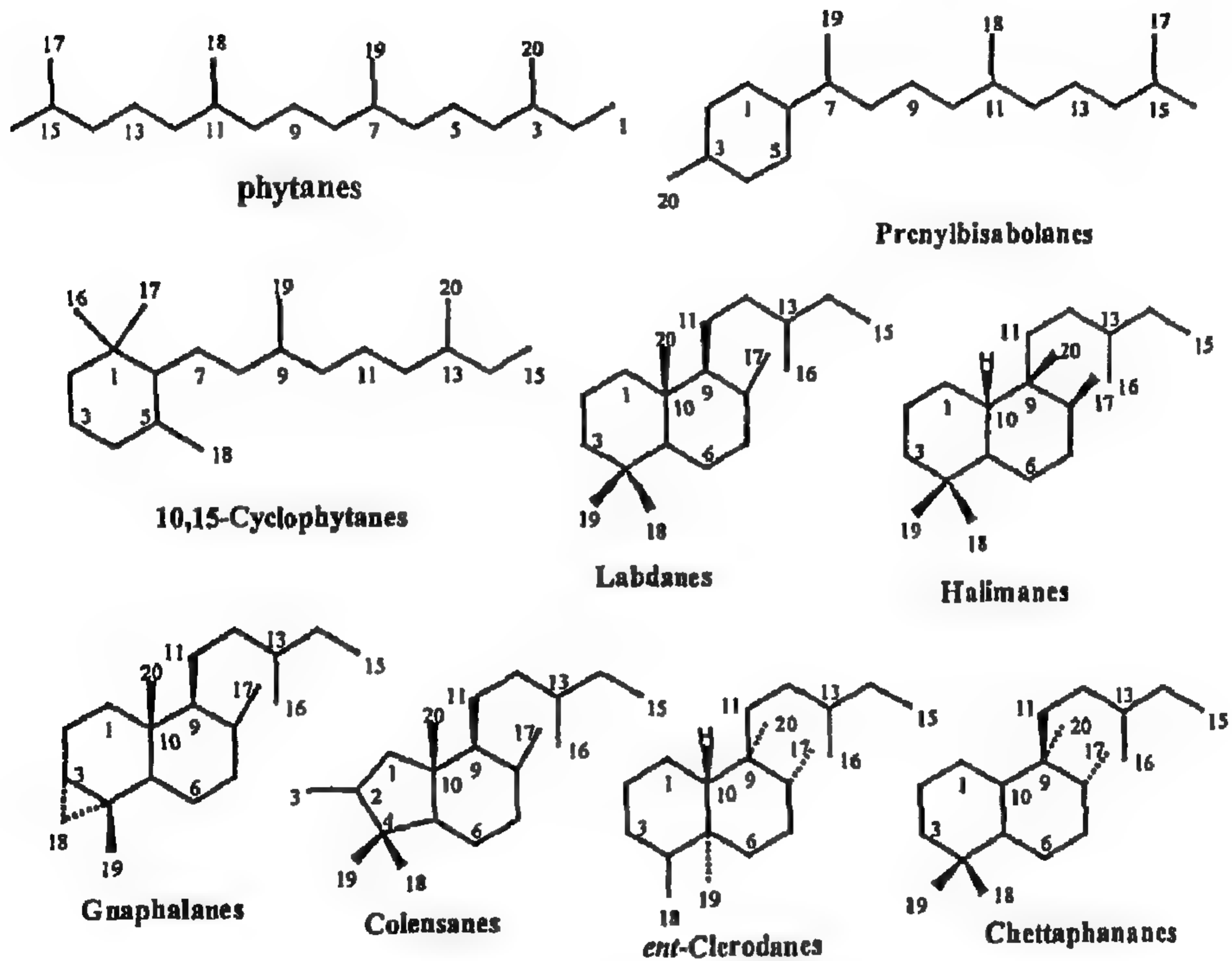
يقع تحت هذا القسم مجموعتان مثل *prenylbisabolanes* و-10,15 *cyclophytanes*.

ج- الدايتربينات ثنائية الحلقة *bicyclic diterpenes*

يمثل هذا القسم عدد من المجموعات وهي *labdanes* و *ent-* *clerodanes* و *chettaphananes* و *halimanes* و *gnaphalanes* و *colensanes* (شكل 3-20).

٤- الدايتربينات ثلاثية الحلقات Tricyclic diterpenes

يمثل هذا القسم عدد من المجموعات وهي fujinanes و pimaranes و rosanes و abietanes و totaranes و isocopalanes و cassanes (شكل 3-21).



شكل 3-20. الهياكل الرئيسية لأقسام مركبات الدايتربينات غير الحلقية وأحادية الحلقة وثنائية الحلقات .

٥- الدايتربينات رباعية وخماسية الحلقات Tetracyclic diterpenes

هذا القسم يمثل بعدد من المجاميع وهي: gibberellanes و andromedane و kauranes و beyeranes و atisanes و

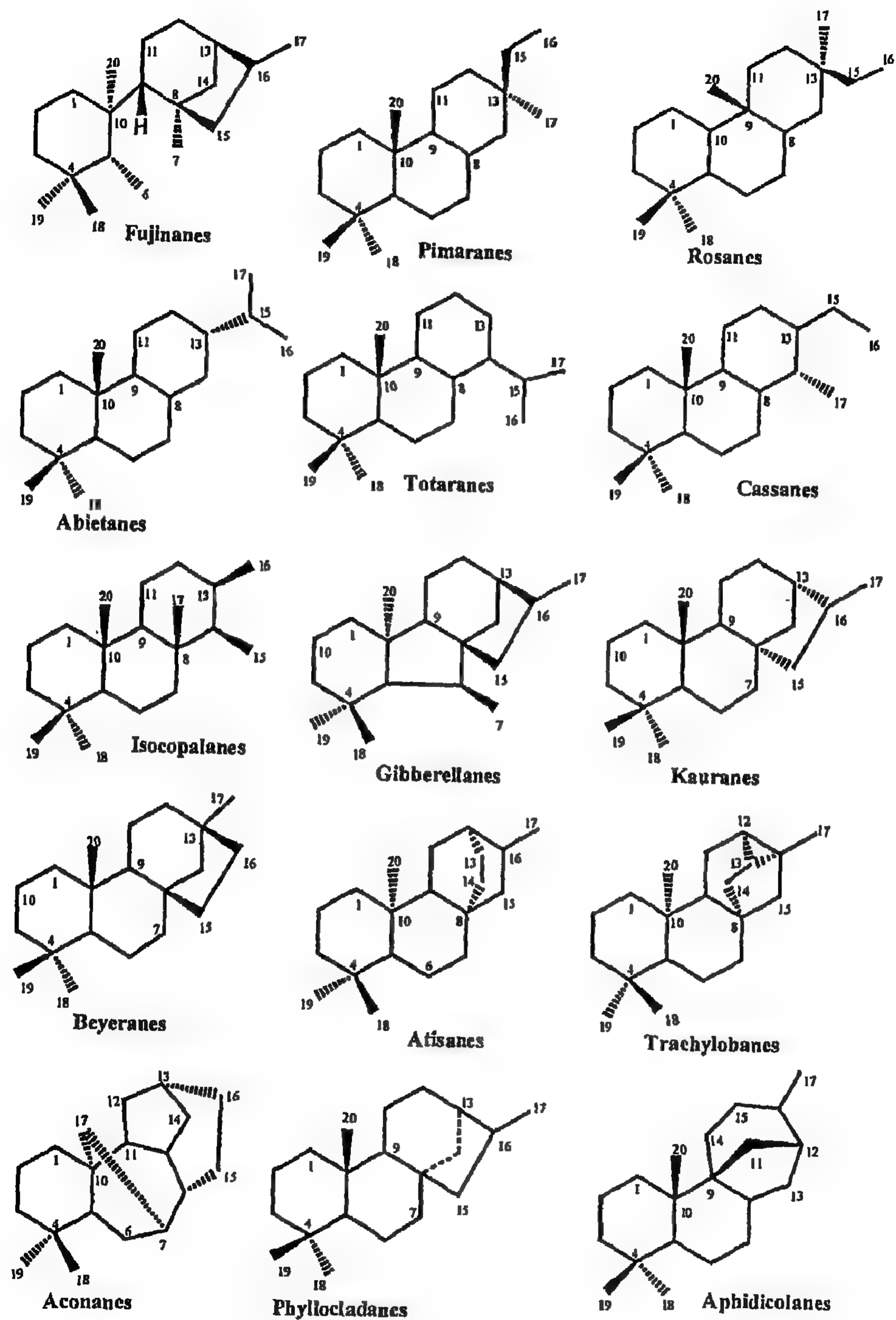
Phyllocladanes و aphidicolanes و aconane و trachylobanes
(شكل 3-21).

و- الدايتربينات كبيرة الحلقات Macrocyclic diterpenes

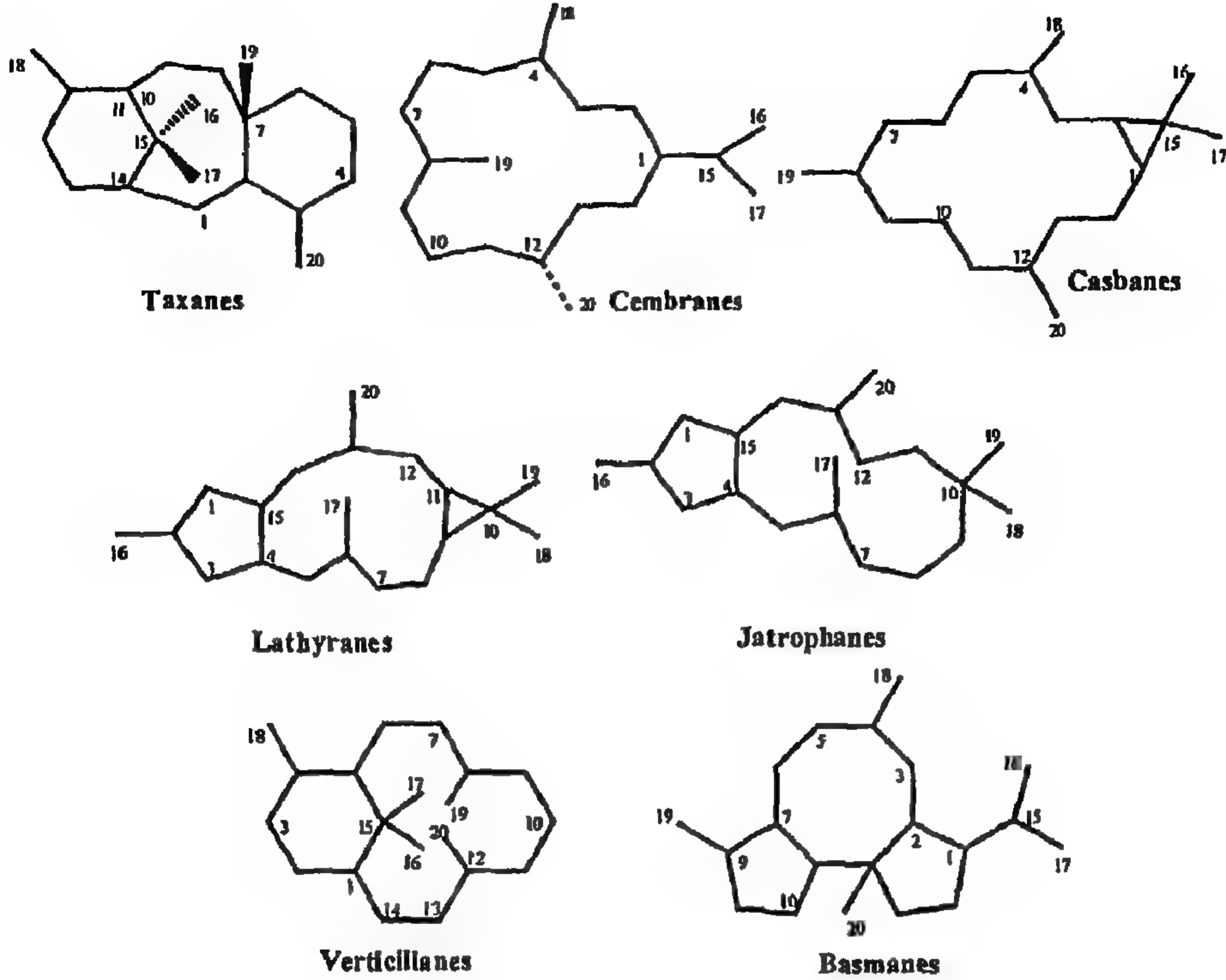
من المجاميع التي تتبع هذه المجموعة مثل taxanes و cembranes
و casbanes و basmanes و jatrophanes و lathyrans و
verticillanes (شكل 3-22).

للبدايتربينات تأثيرات فسيولوجية وإستعمالات طبية مختلفة. فمن
البدايتربينات ذات الحلقات المفتوحة نجد مركب الفيتول phytol (شكل 3-23)
والذي يكون الجزء غير القطبي أو السلسلة الجانبية في جزئ الكلوروفيل
chlorophyll a. وأيضاً يستخدم في تحضير فيتامين E و فيتامين K1 . ومن
المركبات وحيدة الحلقة التي تتبع هذه المجموعة فيتامين A أو retinol .

الجبريلينات gibberellins هي دايتربينات رباعية الحلقات وهي عائلة
من المركبات تزيد عن 130 مركباً وأهم هذه المركبات هو الجبريلين A1 أو
gibberellin A1 وهو يعمل كهرمون نباتي والمسئول عن إستطالة الساق
وأكثر المركبات شيوعاً هو حمض الجبريلليك gibberellic acid ، ومن ضمن
التأثيرات الفسيولوجية للجبريلينات نمو الساق وتكوين الأزهار وإنبات البذور
ونمو الثمار. مركبات الدايتربينات مثل abietic acid و levopimaric
acid (شكل 3-23) هي من مكونات الراتنج وهي تعمل كمواد دفاعية ضد
الكائنات الآكلة للأعشاب وكذلك فهي مضادة للفطريات. تتواجد هذه المركبات
في الجزء المسمى rosin وهو الجزء المتبقى من الراتنج بعد المعاملة الحرارية
والتخلص من المركبات الطيارة وهو يدخل في صناعات الطلاء والورنيش.



شكل 3-21. الهياكل الرئيسية لأقسام مركبات الدايتربينات عديدة الحلقات.

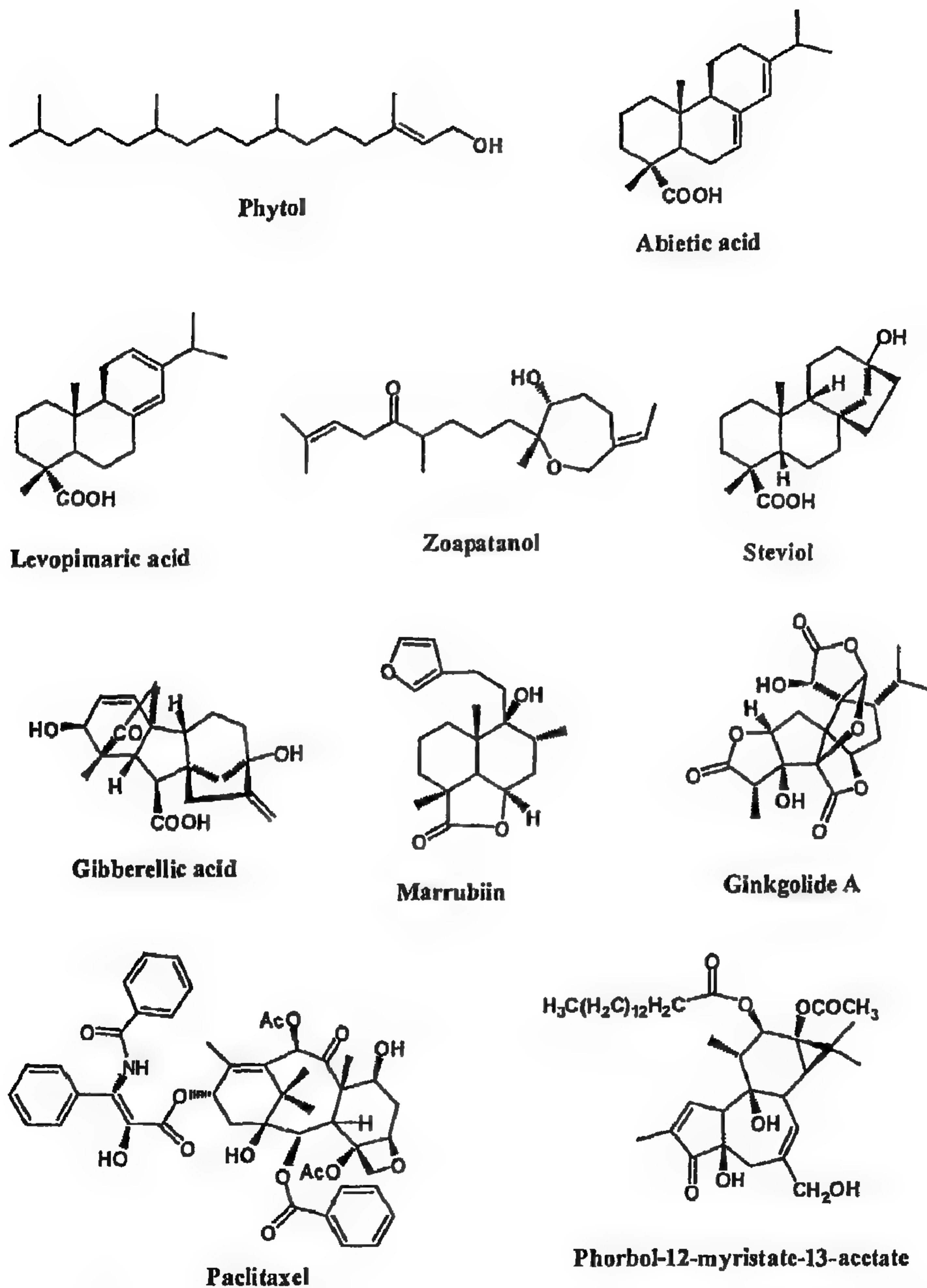


شكل 3-22. الهياكل الرئيسية لأقسام مركبات الدايتريينات كبيرة الحلقات.

مركب steviol والذي يوجد في أوراق نبات *Stevia rebaudiana* وهو مركب لا يحتوى على الجلوكوز ولكن عند إستبدال ذرة الهيدروجين في مجموعة الهيدروكسيل بوحدة جلوكوز وذرة الهيدروجين في مجموعة الكربوكسيل بوحدين من السكريات (جلوكوز ورامنوز) فإن المركب الناتج هو stevioside وهو مركب يستخدم في العديد من البلدان كمادة للتحلية خاصة في المنتجات منخفضة السعرات الحرارية ، حيث وجد درجة حلاوته أكثر من 300-40 مرة من السكر. مركب zoapatanol والذي يعزل من النباتات المكسيكية *Montanoa tomentosa* والذي يستخدم في عمليات الإجهاض. بعض المركبات التي تتبع clerodanes والمعزولة من نباتات *Ajuga* و *Salvia* و *Teucrium* لها خصائص إيداعية حشرية. أما مركب marrubiin فهو مركب

لاكتونى أى يحتوى على حلقة لاكتون يعزل من نبات *Marrubium vulgare* والذي يستخدم كمحفز لإقراز الصفراء ويعالج مشاكل الجهاز الهضمى والمرارة. مركب (PMA) phorbol-12-myristate-13-acetate (شكل 3-23) والذي يوجد فى نبات *Croton tiglium* هو من المركبات التى تحفز الأورام ويستخدم فى الأبحاث كنموذج للمواد المسرطنة. مركبات ginkgolides وهى عبارة عن مركبات دايتربينات عالية الأكسدة والتى تحتوى على ثلاث مجاميع لاكتون وهى المواد الفعالة فى النباتات الطبى المشهور *Ginkgo biloba* والذي يزرع فى كوريا والولايات المتحدة الأمريكية وفرنسا للإستعمال الطبى ضد أمراض الأوعية الدموية وأمراض الخرف والعتة ومن أهم المركبات فى هذه المجموعة مركب ginkgolide A .

مركب palitaxel هو عبارة عن مركب دايتربيلى يحتوى على مجموعة N-benzoylphenylisoserinoyl على السلسلة الجانبية والمشتقة من 2 جزئ من حمض phenylalanine . مركب palitaxel (شكل 3-23) تم عزله أولاً من قلف ساق شجرة *Taxus brevifolia* بواسطة طريقة العزل المعتمدة على الفاعلية bioassay-directed fractionations فى عام 1966م ، وتم التعرف على التركيب الكيماوى بعد ذلك بخمس سنوات (1971م). هذا المركب يستخدم لعلاج سرطان الثدي والرحم والرئة وغيرها من أنواع السرطانات. ولأن هذا المركب يتواجد بكميات قليلة فى قلف ساق شجرة *Taxus brevifolia* (0.01-0.02 %) وأن هذه الشجرة بطيئة النمو فكان لابد من البحث عن مصادر أخرى لتعطى كمية كافية من هذا المركب. وعليه فالיום يتم الحصول على مركب palitaxel من زراعة الأنسجة لبعض أنواع *Taxus* أو حتى بالتحضير من مركبى III baccatin و 10- deacetyl baccatin III واللذان يمكن أن يستخلصا من أوراق نبات *Taxus baccata* والذي ينمو أسرع من *Taxus brevifolia*.



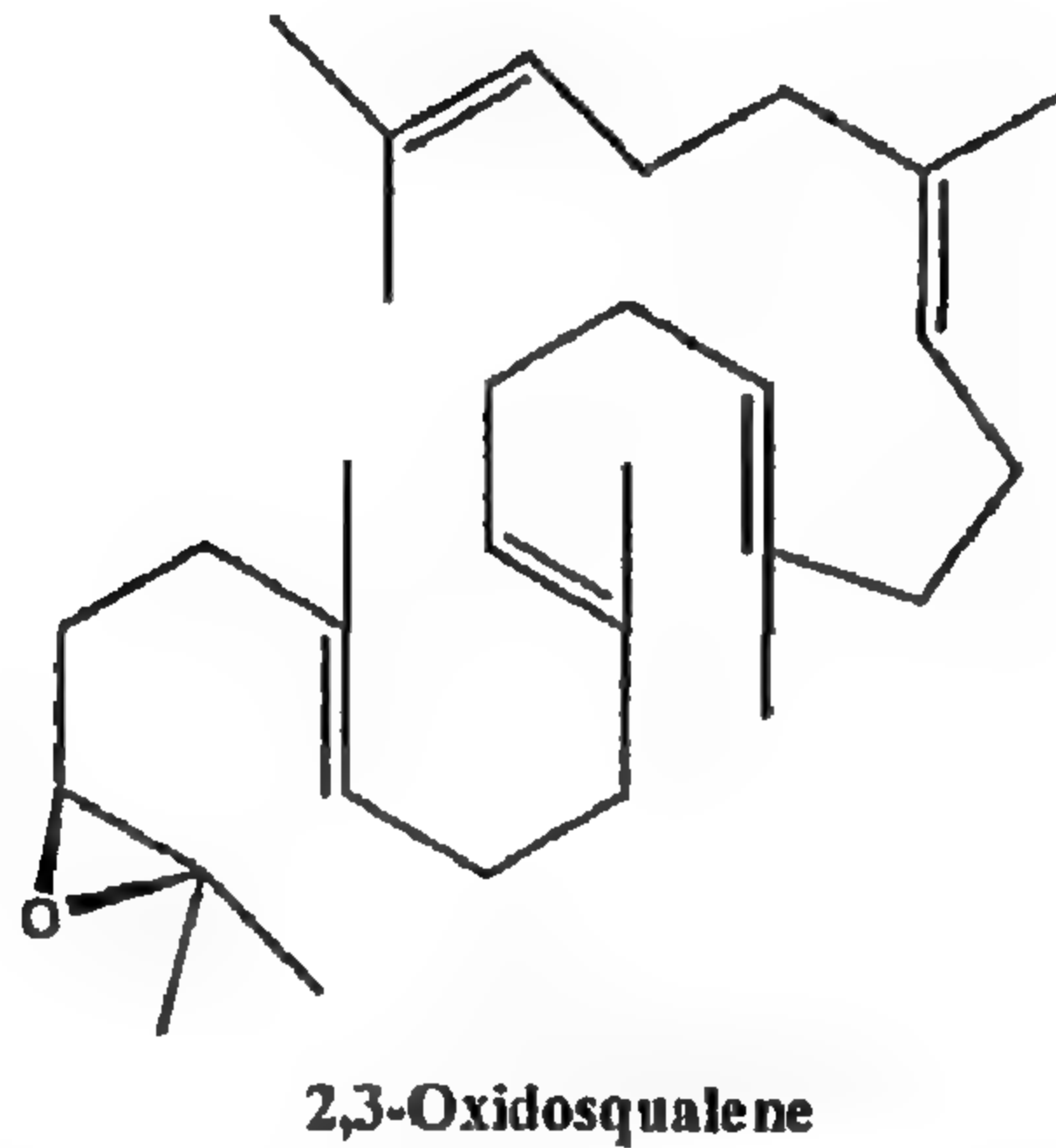
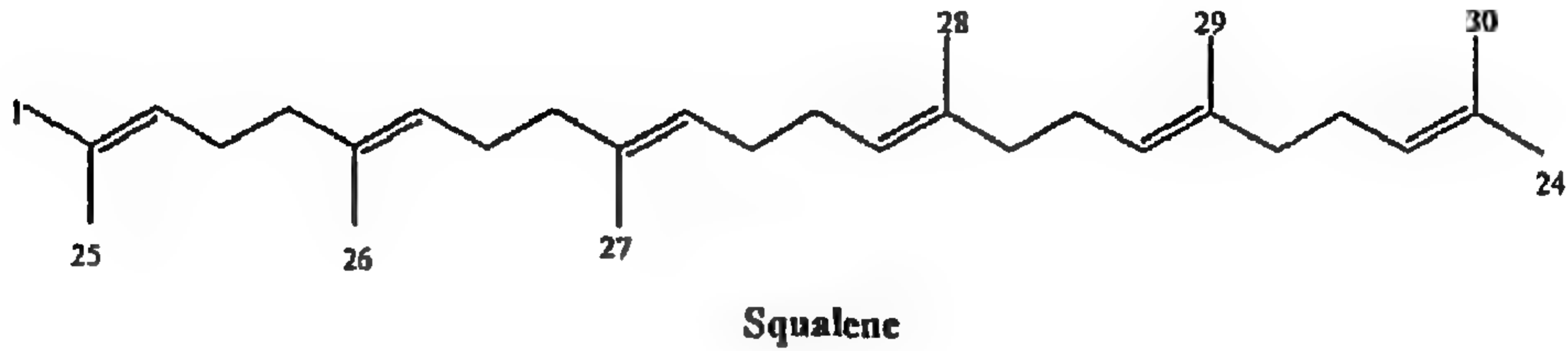
شكل 3-23. التركيب الكيميائي لبعض مركبات الدايتربينات ذات الأهمية الفسيولوجية والطبية.

7. الترايتربينات أو التربينات الثلاثية Triterpenes

هى مجموعة كبيرة من المركبات الطبيعية و التى تشمل أيضا الأستيرويدات أو الستيرويدات steroids و الستيروولات sterols ، كما أنه عند حدوث بعض الإستبدلات على هذه المجموعة ببعض السكريات تعطى مجموعة مركبات الصابونينات saponins كما تتحول هذه المركبات إلى الجليكوسيدات القلبية cardiac glycosides. لذلك تحتوى على عدد كبير من المركبات المتنوعة فى التركيب. الترايتربينات هى مركبات تحتوى على هيكلها الرئيسى 30 ذرة كربون وتتكون من ست وحدات من الأيزوبرين. وتخلق هذه المركبات عن طريق مسار حمض الميفالونك من إتحاد جزيئين من farnesyl diphosphate (FPP) بطريقة الذيل-إلى-الذيل أو tail-to-tail لتكون مركب squalene والذي يعتبر حجر الأساس الذى تخلق منه جميع مركبات الترايتربينات. هذا المركب تم عزله أولاً من زيت كبد سمك القرش ثم بعد ذلك وجد فى كبد الفئران والخميرة، وهو موجود فى العديد من الزيوت النباتية مركب squalene (شكل 3-24) يحدث له أكسدة بواسطة إنزيم squalene epoxidase ليعطى مركب 2,3-oxidosqualene . هذا المركب الأخير يحدث له تحلق متبوعاً بإعادة التنظيم وانتقال لمجاميع الميثايل من مواضعها ليعطى عدد من التراكييب الكيماوية المختلفة والتى عادة ما تكون رباعية أو خماسية الحلقة. مركبات الترايتربينات عديمة اللون ولها درجات أنصهار عالية وتنتشر فى الراتنجات النباتية والكيوتين والفلين.

من الناحية الكيميائية تتكون الترايتربينات العادية من عدد من الأقسام والتى تختلف فيما بينها فى عدد الحلقات ونوع الحلقات وتوزيع مجاميع الميثايل على هيكلها البنائية ودرجة الأكسدة والمجموعات الفعالة الموجودة عليها. هذه

المجاميع أو الأقسام هي prostostanes و fusidanes و lanostanes و cycloartanes و cucurbitanes و dammaranes



شكل 3-24. التركيب الكيميائي للمركبات الأساسية لتخليق الترايتربينات.

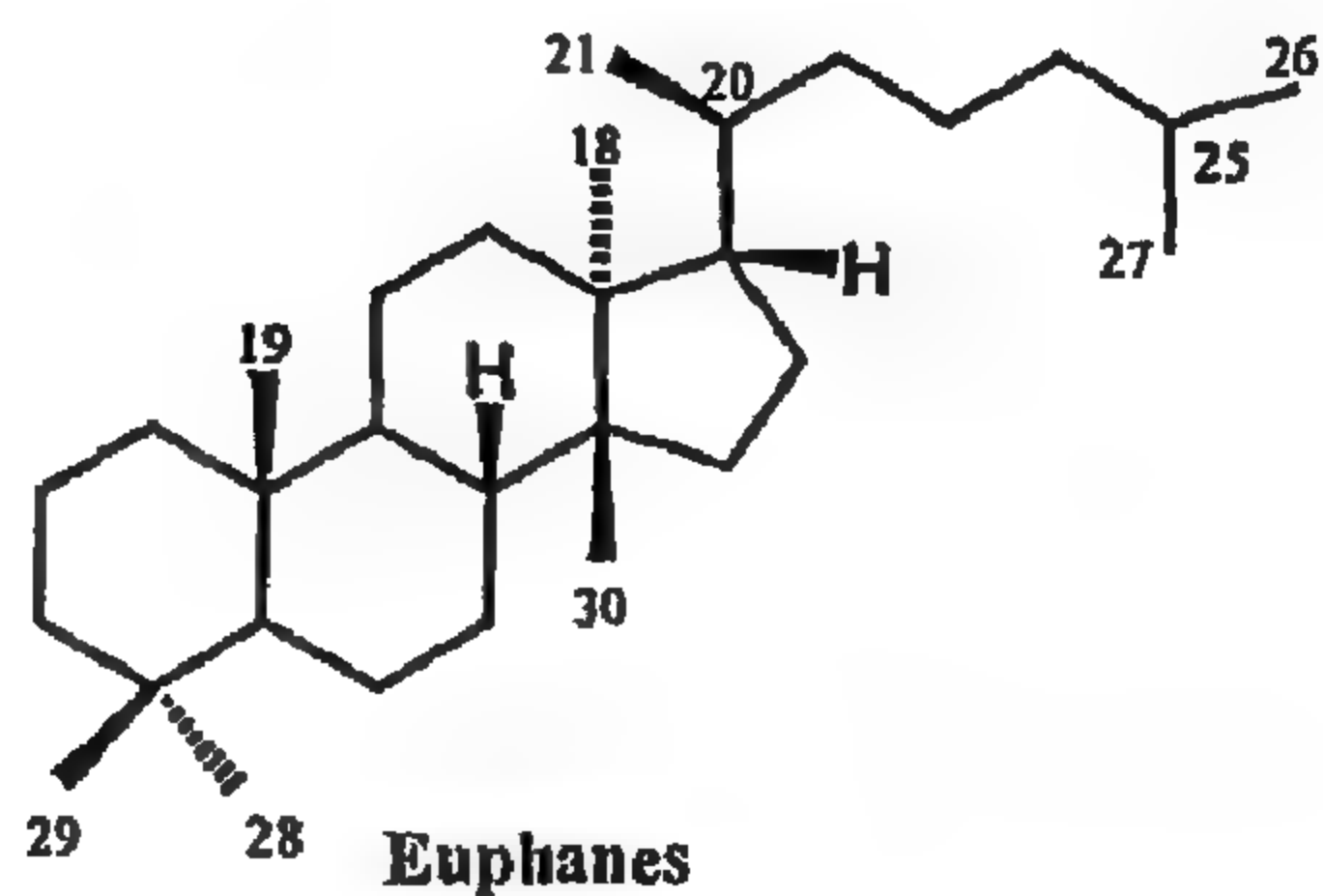
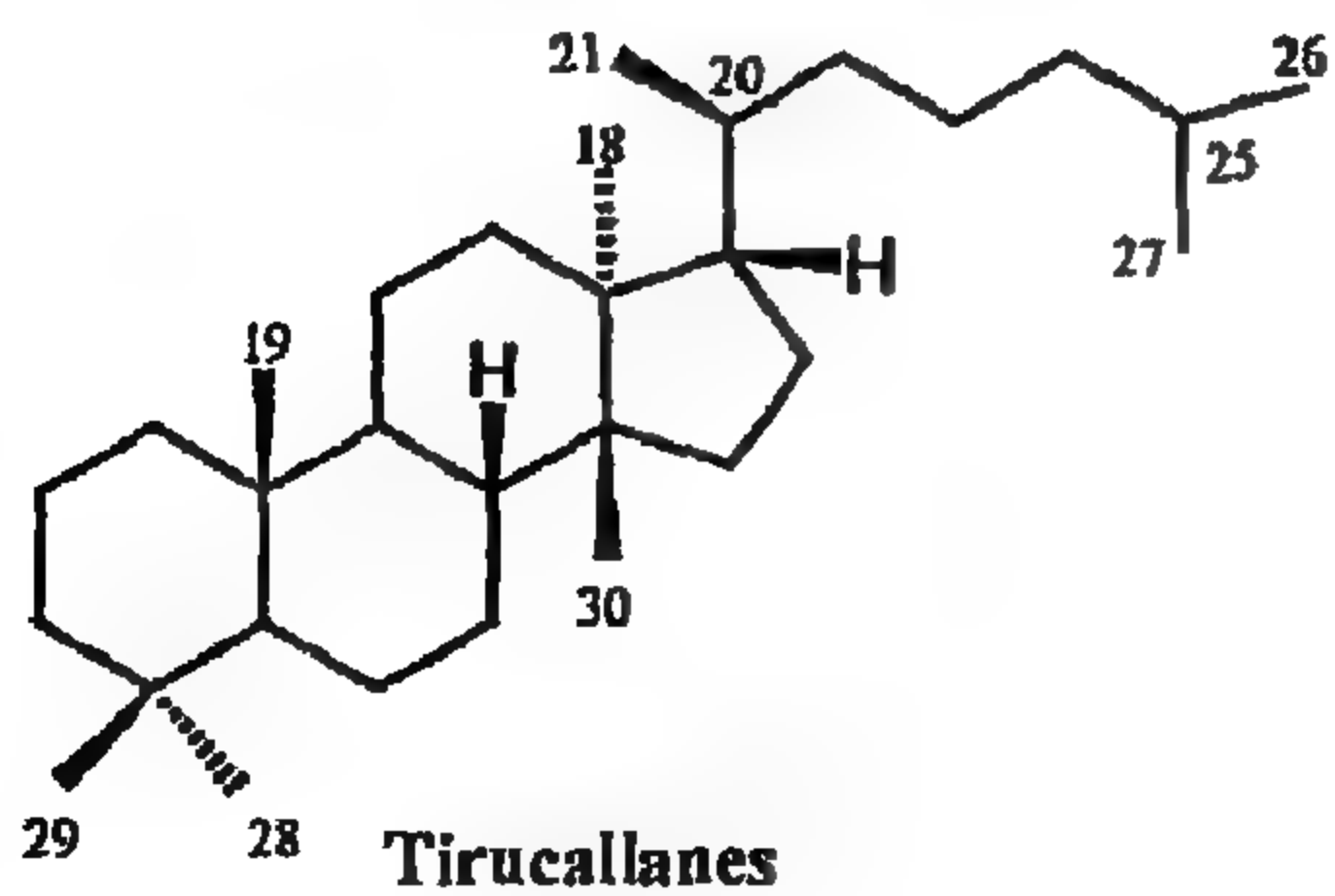
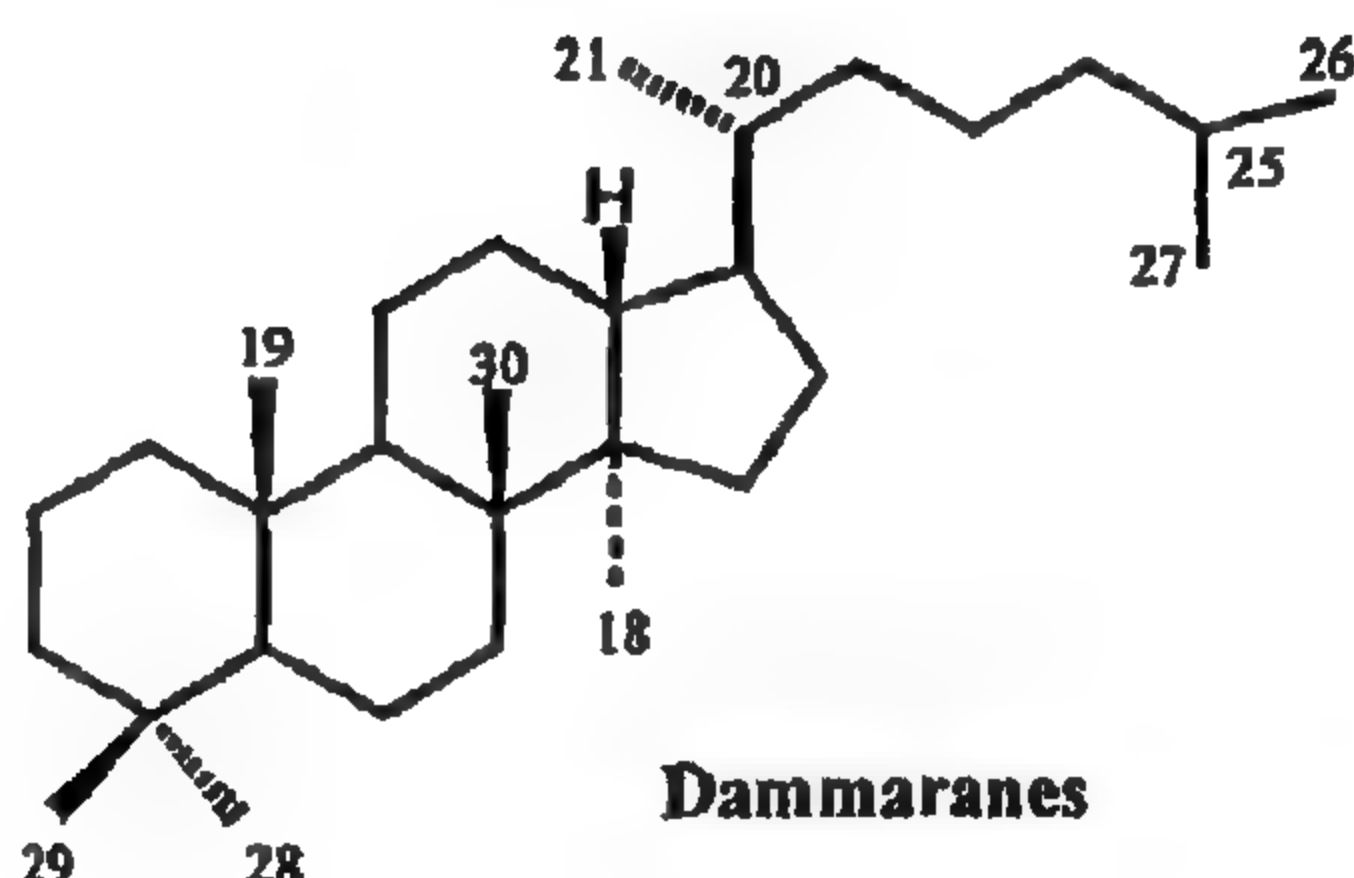
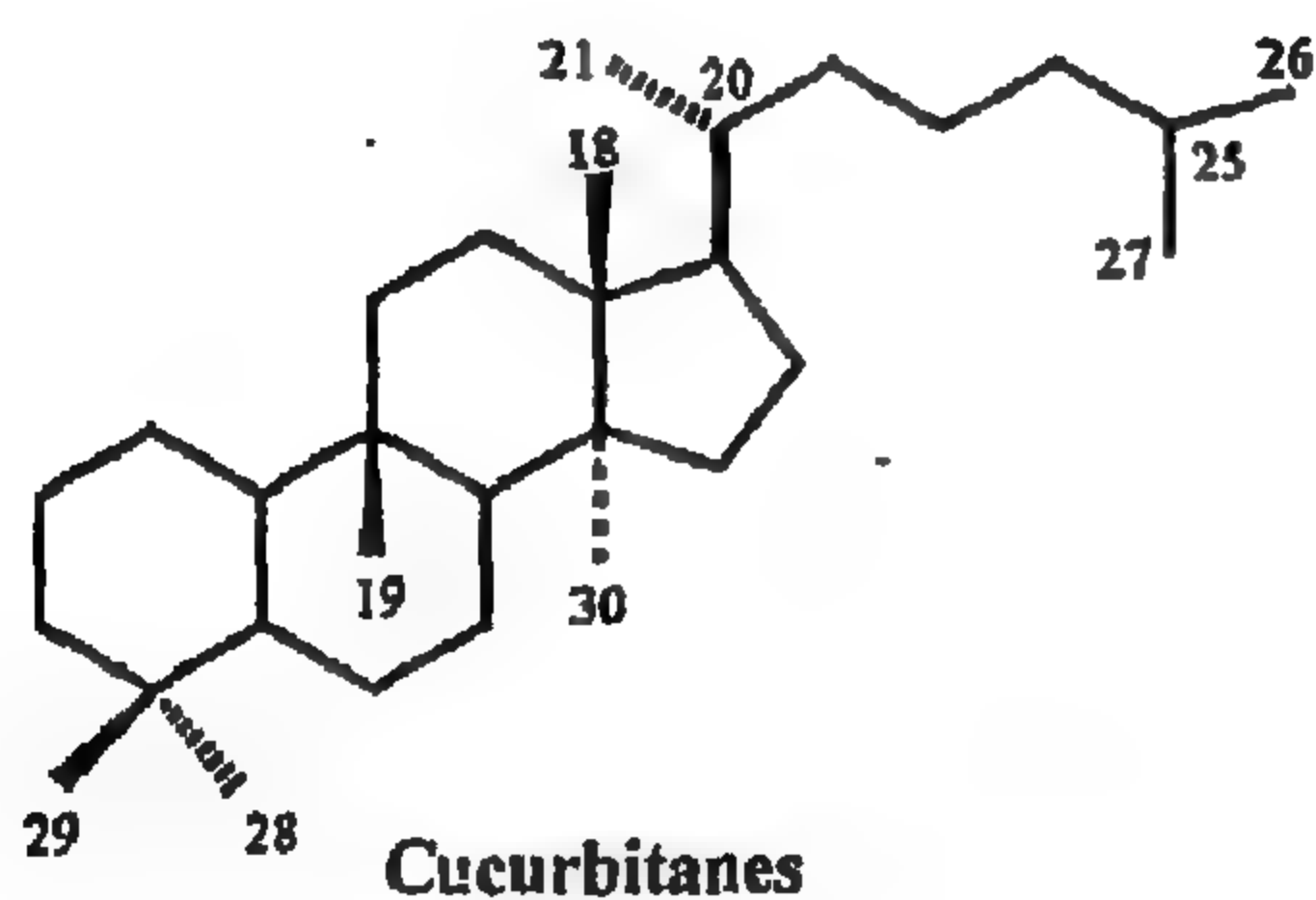
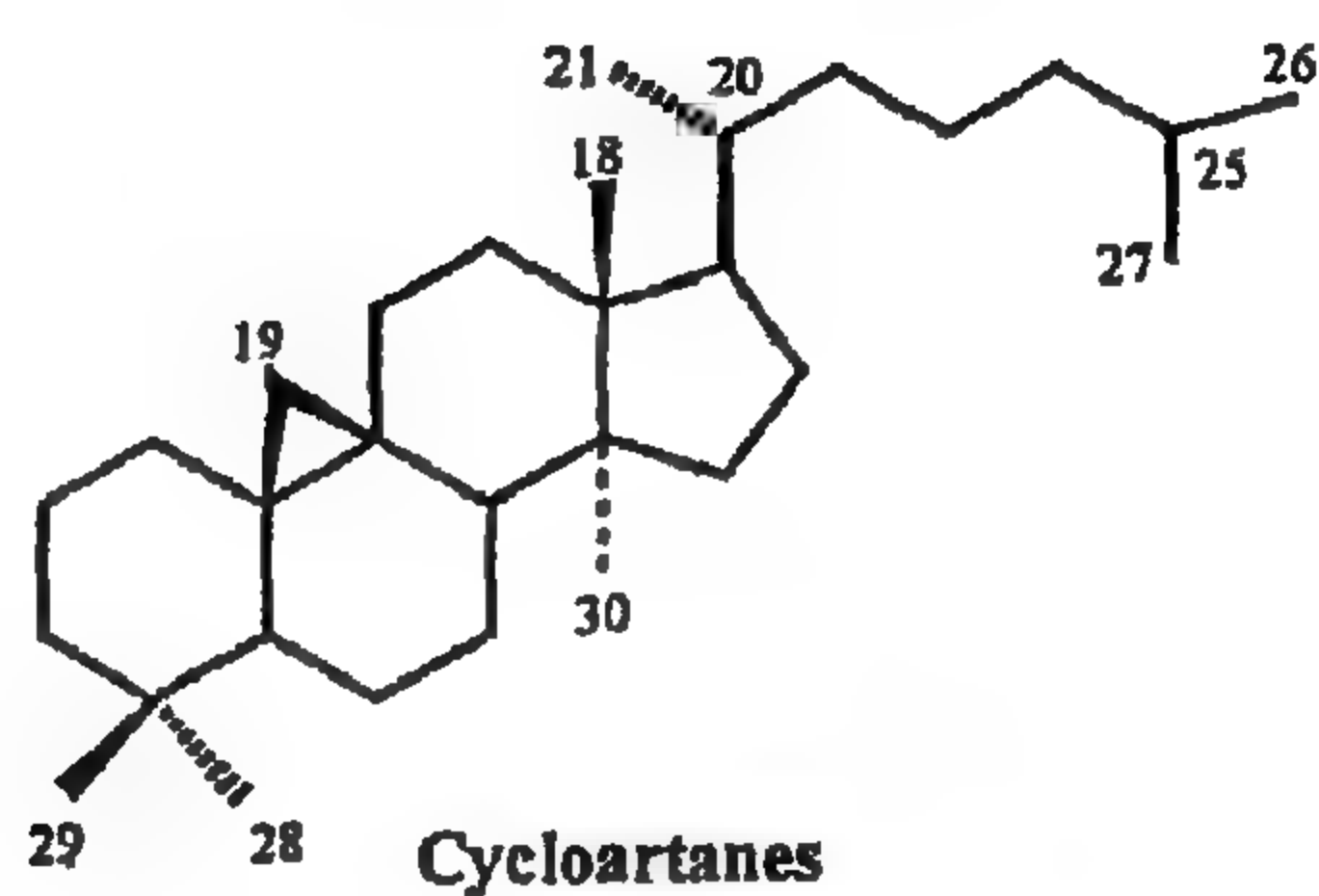
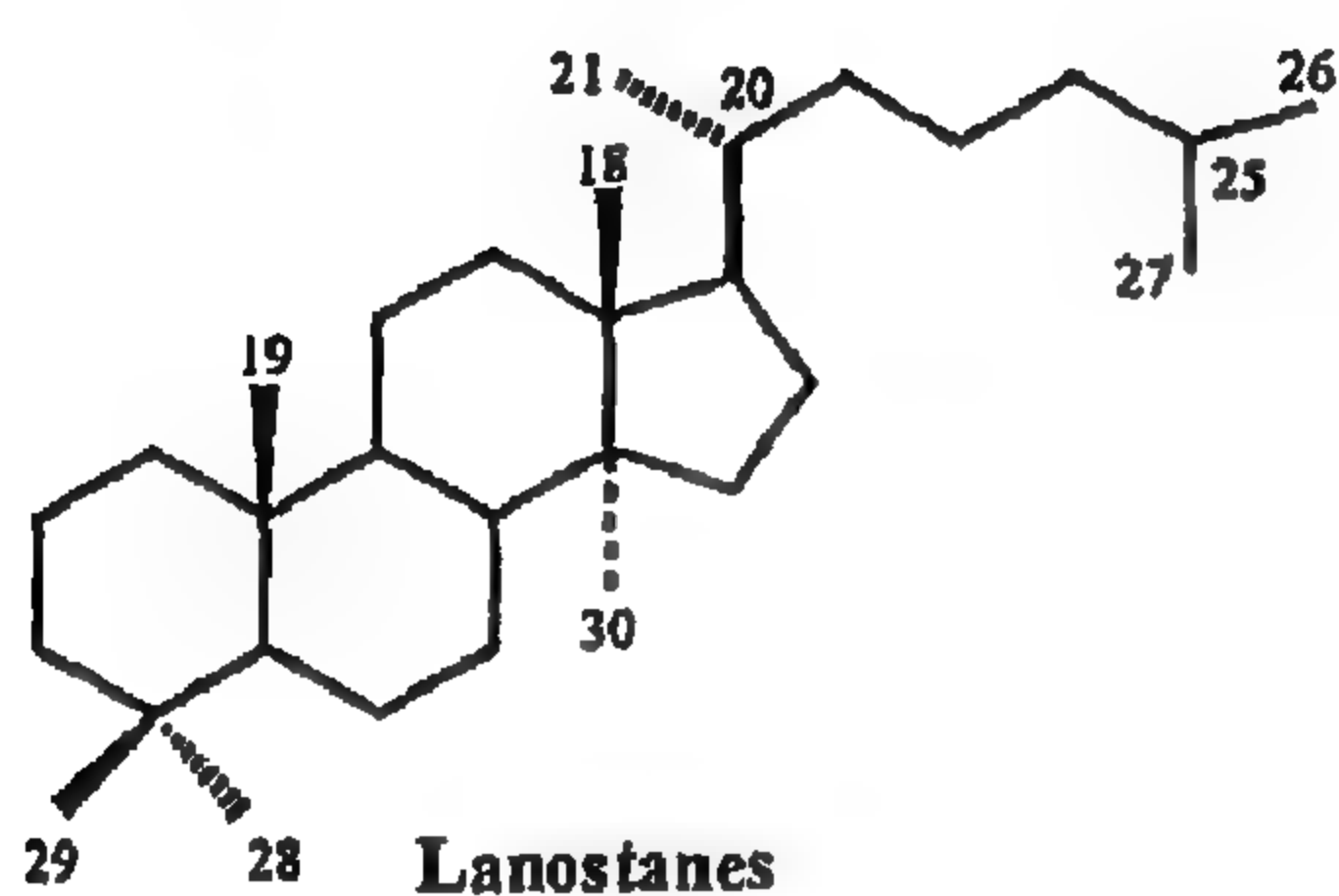
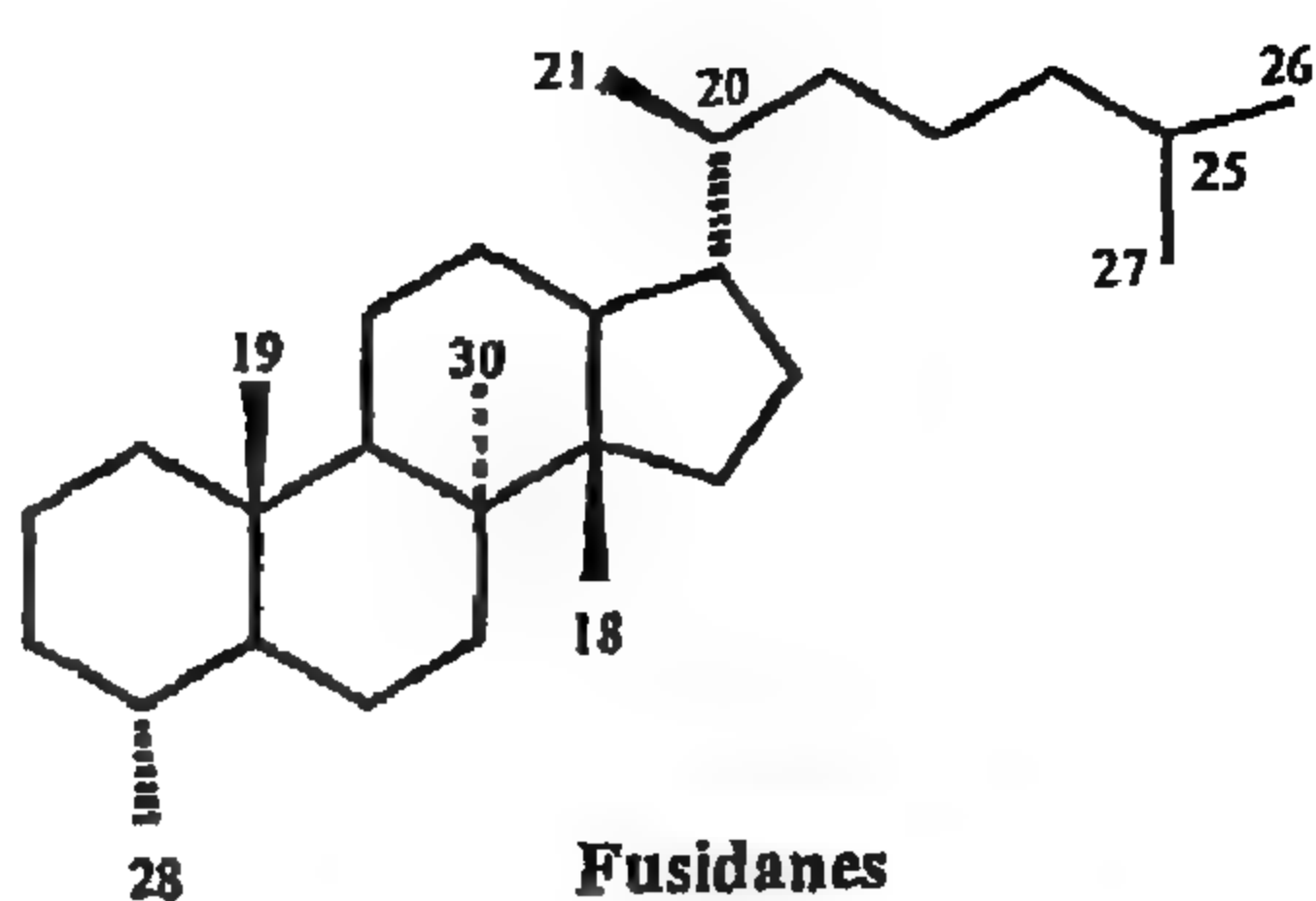
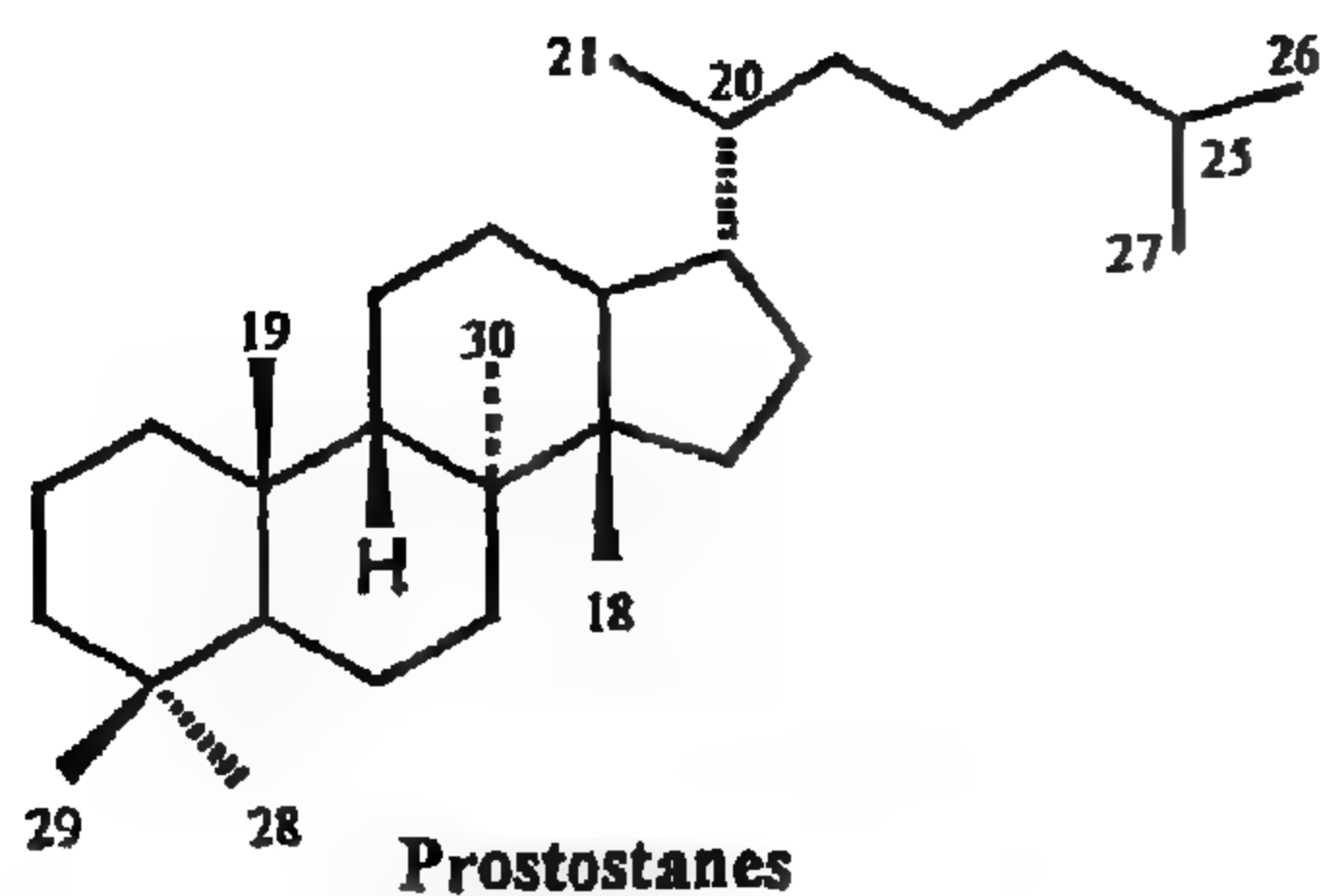
triucallanes و Euphanes و apotrucallanes و
 (limonoids) tetranortriterpenoid و quassinoids و
 baccharanes و lupanes و oleananes و taraxeranes و
 multifloranes و friedelanes و glutinanes و pachysananes و
 taraxatanes و ursanes و baueranes و hopanes و
 neohopanes و fernanes و adiananes و filicanes و
 arborinanes و stictanes و gammaceranes و serratanes و
 onoceranés و polypodanes و malabaricanes و podiodanes و

وغيرها من الأقسام الأخرى . التركيب الكيماوى للهياكل الأساسية لهذه الأقسام موضحاً فى الأشكال 25-3 و 26-3 و 27-3 و 28-3.

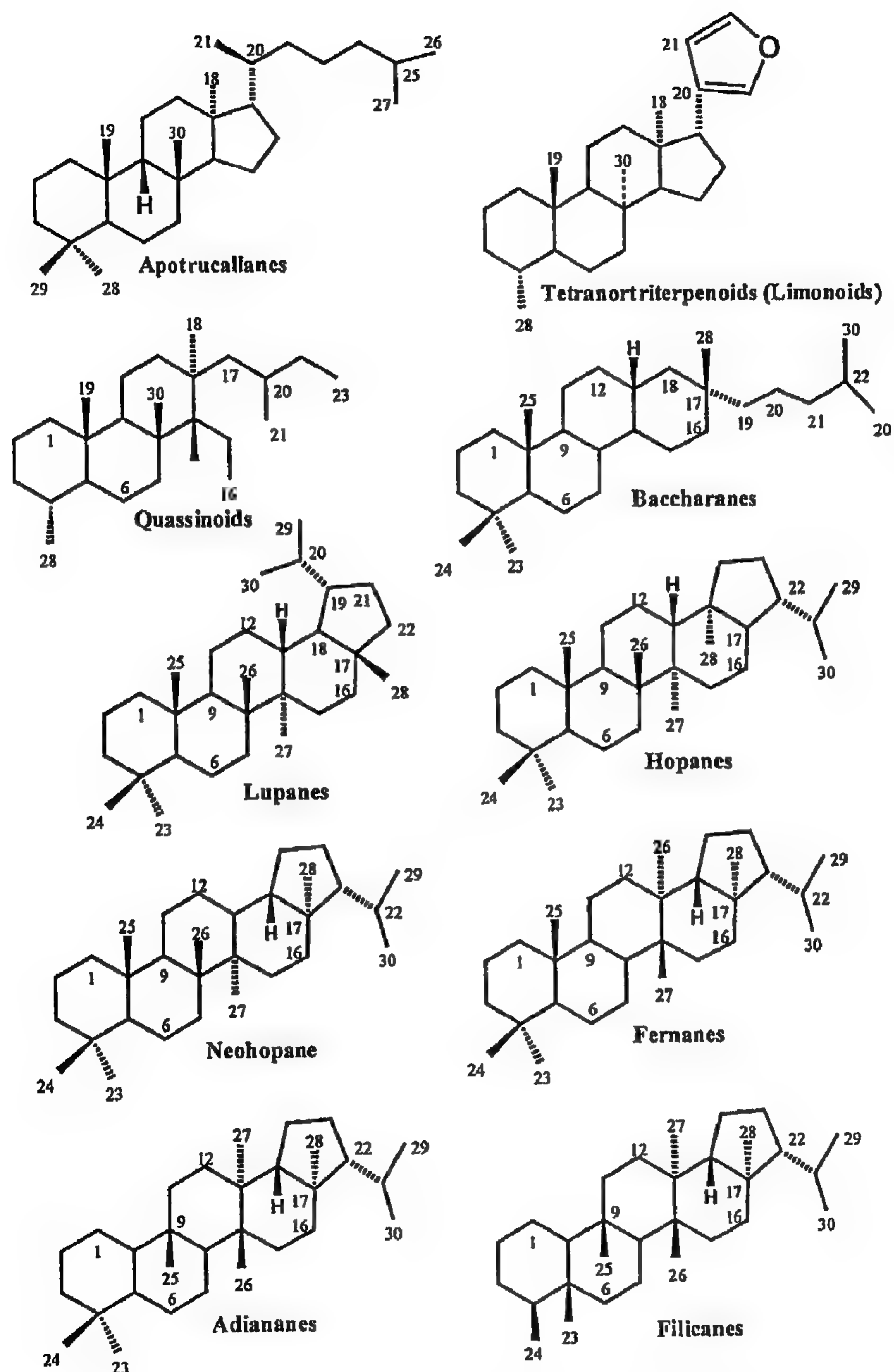
من مركبات التريتربينات المشهورة مركب lanosterol (شكل 29-3) وهو مكون رئيسى فى دهن الصوف وكذلك موجود فى كريم اللانولين lanolin cream فى صورة إستر. بعض المركبات الأخرى مثل α - and β - amyrins يوجد فى الرانتج وقلف الساق فى العديد من النباتات. من مركبات triterpene lactones مركب abietosprin والذى يحدث له بلورة على سطح قلف شجرة فضة التنوب silver fir أو *Abies alba* ويعطى اللون الأبيض الفضى. حمض glycyrrhetic هو مركب تريتربيني يوجد فى العرقسوس وله خصائص علاجية لقرح الجهاز الهضمى peptic ulcers . حديثاً مشتقات betulin من نبات الزان beech tree أظهرت نشاطاً ممتازاً ضد فيروسات نقص المناعة.

من التريتربينات ذات درجة الأكسدة العالية والتي يحدث فيها فقد لعدد من ذرات الكربون مركب limonin (شكل 29-3) وهو المركب المر فى بذور الليمون والبرتقال الذى يتبع مجموعة tetranortriterpenoids أو limonoids والتي يقع تحتها عدد كبير من المركبات تتبع تحت مجاميع مختلفة ، وعلى الرغم من أن المركب عزل لأول مرة عام 1841م بواسطة العالم Bernay إلا أن التركيب الكيماوى له يتم بصورة كاملة إلا فى عام 1960م نتيجة للتعاون بين Barton فى بريطانيا و Jeger فى سويسرا و Corey فى الولايات المتحدة الأمريكية. العديد من أفراد مجموعة

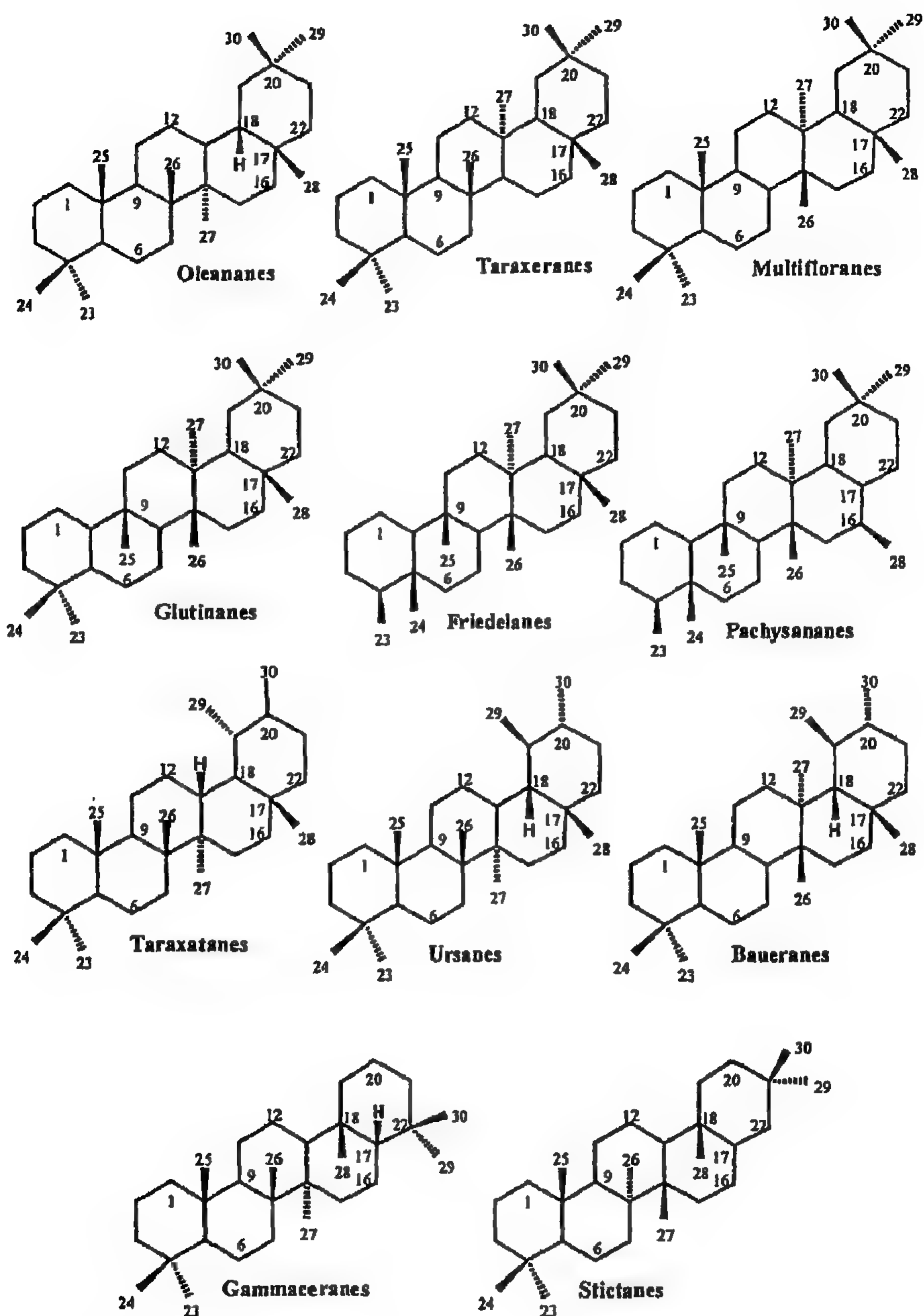
limonoids تم عزلها والتعرف عليها من أخشاب عائلة الماهوجنى Meliaceae وعائلة Rutaceae . من أهم هذه المركبات مركب azadirachtin الذى يعزل من زيت شجرة النيم والذى له تأثير مانع للتغذية



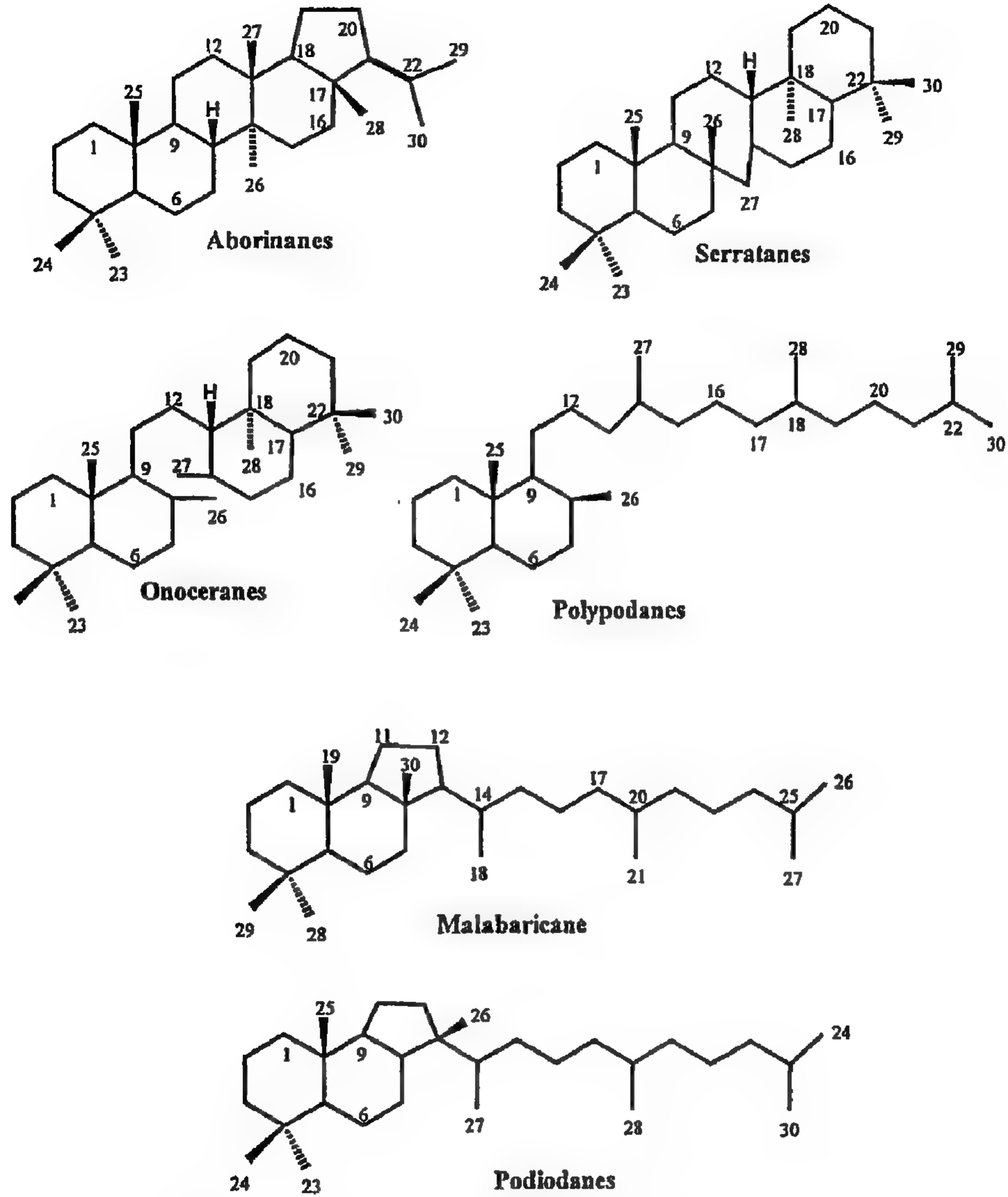
شكل 3-25. الهياكل البنائية الأساسية لبعض الترايتربينات رباعية الحلقات وذات السلسلة الجانبية والحلقة د ring D خماسية.



شكل 3-26. الهياكل البنائية الأساسية لبعض الترايتربينات المتنوعة في عدد ونوع الحلقات والسلاسل الجانبية.



شكل 3-27. الهياكل البنائية الأساسية لبعض الترايتربينات خماسية الحلقات والحلقة E سداسية.



شكل 3-28. الهياكل البنائية الأساسية لبعض الترايتربينات المتنوعة في عدد الحلقات.

ضد العديد من الحشرات وله بعض التأثيرات الأخرى كمنظم للنمو ومانع للإنسلاخ ويؤثر على الخصوبة ويوجد منه الآن عدد من التجهيزات تستخدم على نطاق تجارى فى مكافحة الآفات. التركيب الكيماوى لهذا المركب تم

التعرف التام عليه في عام 1971م نتيجة لعمل ثلاث مجاميع بحثية هي Ley و Nakanishi و Kraus .

يوجد العديد من مركبات الترايتربينات التي لها بعض التأثيرات العلاجية فعلى سبيل المثال مركب lupeol من مجموعة lupane والتي هي منتشرة في العديد من الخضروات. وجد أن لهذا المركب خصائص دوائية كمضاد للإلتهابات ومضاد للإلتهابات المفاصل ، كما له تأثير تثبيطي على نمو بعض أنواع السرطان، كما أنه مضاد للبكتيريا والبروتوزوا. مركب ursolic acid الموجود في عدد من النباتات وهو يتبع مجموعة ursane يوجد بتركيز عالي يصل إلى 1% من الوزن الجاف من نباتات *Thymus* و *Rosmarinus* و *Salvia* و *Lavandula* و *Eucalyptus* كما يوجد في تركيزات عالية في بذور القهوة وثمار التفاح. يستخدم هذا المركب في مواد التجميل وكمضاد للفطريات والبكتيريا ، كما له القدرة على تثبيط بعض أنواع السرطان. مركب celatrol والذي يستخلص من نبات *Tripterygium wilfordi* وهو نبات مشهور في الطب الصيني، هذا المركب يفيد في لمعالجة الإلتهابات كما أنه له تأثير مضاد للسرطان، كما يمكن أن يعالج مرض الألزهايمر.

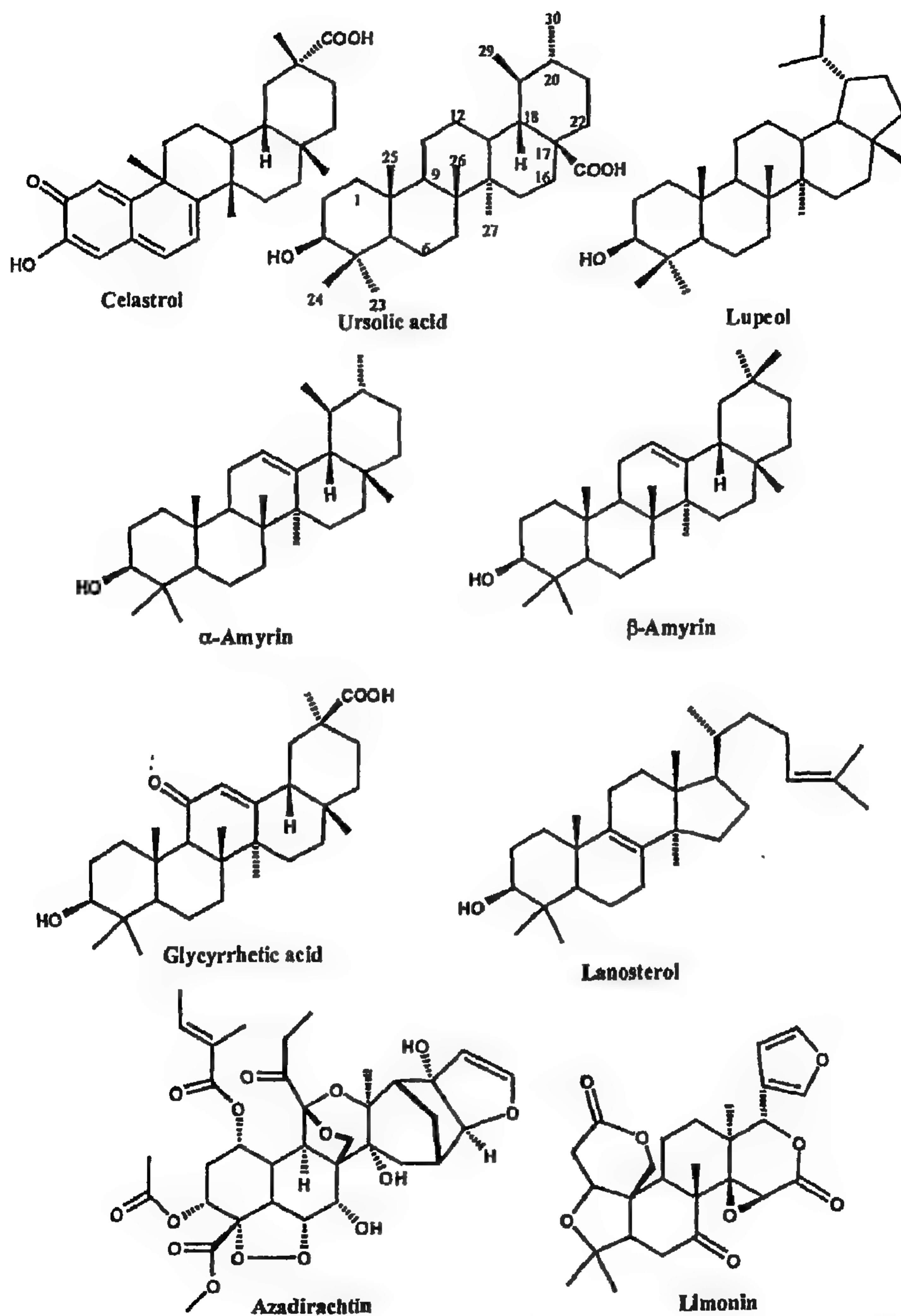
أ. الستيرولات النباتية Phytosterols

تحتوي النباتات مجموعة من الستيرولات sterols مختلفة عن تلك الموجودة في الحيوانات مثل الكولسترول cholesterol والذي هو قريب لها في التركيب والتخليق الحيوي. الفيتوستيرولات أو ما يسمى بالستيرولات النباتية plant sterols هي مجموعة من المركبات التي تتبع الترايتربينات رباعية الحلقات والتي بها سلسلة جانبية على ذرة الكربون رقم 17 . الحلقات تأخذ الحروف A و B و C و D ويوجد مجموعة هيدروكسيل على الذرة رقم 3 كما يوجد مجموعتين ميثايل 18 و 19 على الذرات 13 و 10 على الترتيب ، كل هذه

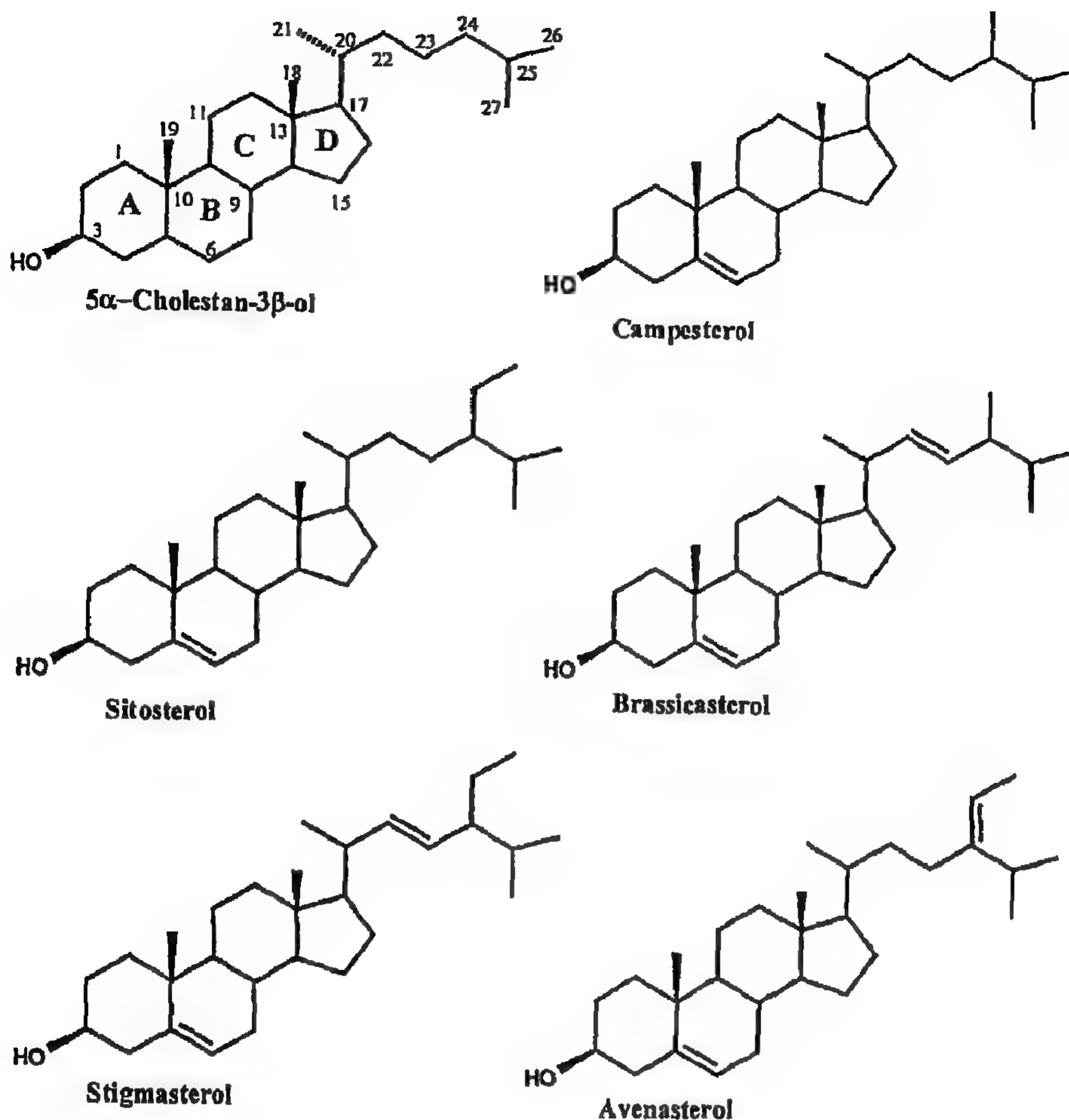
المجاميع في الوضع بيتا (β). الهيكل الأساسي لهذه المجموعة يمثلته المركب 5α -cholestan- 3β -ol.

تشمل β -phytosterols مركبات مثل campesterol و sitosterol و stigmasterol و Δ^5 avenasterol كما هو موضح في شكل 3-30. تنقسم phytosterols إلى مجاميع تبعاً لوجود أو عدم وجود استبدالات على ذرة الكربون 4 في الحلقة A إلى desmethyl sterols و 4α -monomethyl sterol و $4,4$ -dimethyl sterols. كما أن مجموعة desmethyl sterols يمكن أن تنقسم إلى Δ^5 sterols و Δ^7 sterols و $\Delta^{5,7}$ sterols تبعاً لوضع الرابطة المزدوجة على الحلقة B.

يوجد حوالي 200 مركب من الستيرويدات معروفة حتى الآن ، وهذه المركبات هامة جداً في جميع الأغشية خاصة غشاء البلازما وغشاء الميتوكوندريا لذلك يعتقد أن لها دوراً في التحكم في الخصائص الطبيعية للأغشية.



شكل 3-29. التركيب الكيميائي لبعض الترايتربينات ذات الفاعلية البيولوجية المميزة.



شكل 3-30. الهيكل البنائي للستيرولات النباتية phytosterols وبعض المركبات الهامة التابعة لهذه المجموعة.

ب. الصابونينات Saponins

تتكون الصابونينات بصفة عامة من جزئين رئيسين، الجزء غير السكرى aglycone والذي يسمى genin أو sapogenin وتبعاً لطبيعية هذا الجزء فان الصابونينات تنقسم إلى ثلاث أقسام رئيسية هي triterpene saponins و steroid saponins و steroid alkaloid saponins. الجزء الثاني

وهو الجزء السكرى أو ما يسمى glycone أو السلسلة السكرية sugar chain وهو عبارة عن سلاسل سكرية ترتبط على الهيكل غير السكرى وتقسم الصابونينات على حسب طبيعية هذا الجزء إلى الصابونينات الأحادية monodesmosidic saponins و الصابونينات الثنائية bidesmosidic saponins ويوجد قسم ثالث لكن نادر الوجود وهو الصابونينات الثلاثية tridesmosidic saponins كما هو موضح فى شكل 3-31.

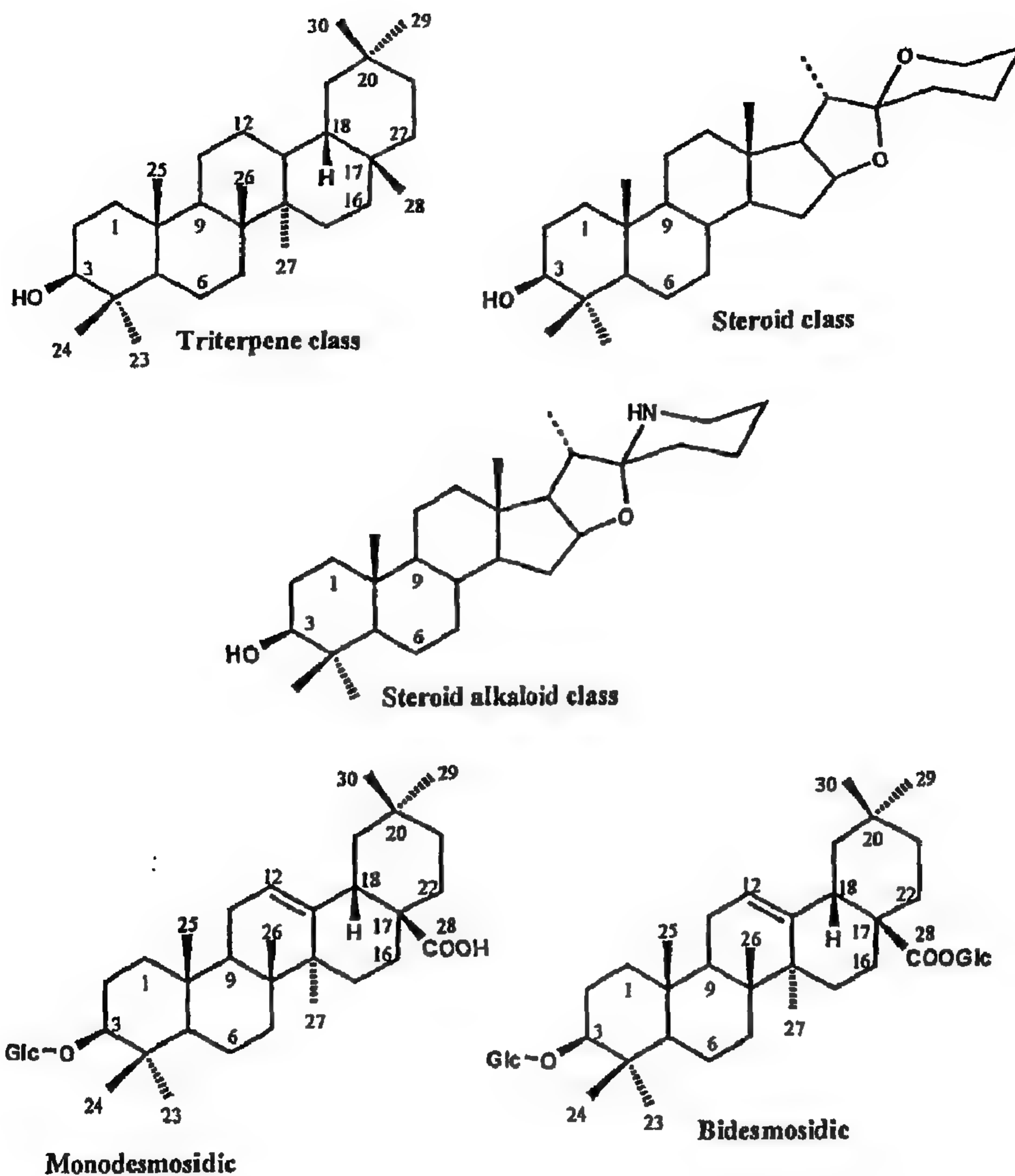
الصابونينات الترايتيرينية triterpene saponins منتشرة فى النباتات ثنائية الفلقة مثل عائلات Araliaceae و Caryophyllaceae و Fabaceae و Primulaceae فى حين توجد مركبات steroidal saponins فى النباتات وحيدة الفلقة مثل عائلات Agavaceae و Dioscoraceae و Yuccaceae . مركبات الصابونينات الترايتيرينية triterpene saponins غالباً ما تحتوى فى هياكلها الرئيسية فى الجزء غير السكرى على حلقات خماسية كما فى مجموعات ursanes و oleananes و lupanes أو حلقات رباعية كما فى مجموعة dammaranes ، هذه الهياكل ترتبط بعدد من 1 إلى 3 سلاسل كربوهيدراتية تحتوى ما يصل إلى ست وحدات سكر . أول وحدة سكر ترتبط على مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون رقم 3، أما فى حالة وجود مجاميع أخرى فإن الوحدات السكرية ترتبط على مجموعة الهيدروكسيل و الكربونيل على الذرات رقم 28 و 30.

الصابونينات الإستيرويدية steroidal saponins يمكن أن تنقسم إلى مجموعتين هما spirostanols و furostanols . فى حالة الأخير فإن السلسلة الجانبية فى الكولسترول تكون فى صورة حلقة فيوران رباعية وأن مجموعة الهيدروكسيل على الذرة 26 يحدث عليها إستبدال بوحدة سكر . يحدث كسر فى هذا الجزء السكرى وتتكون حلقة غير متجانسة أخرى تحتوى على

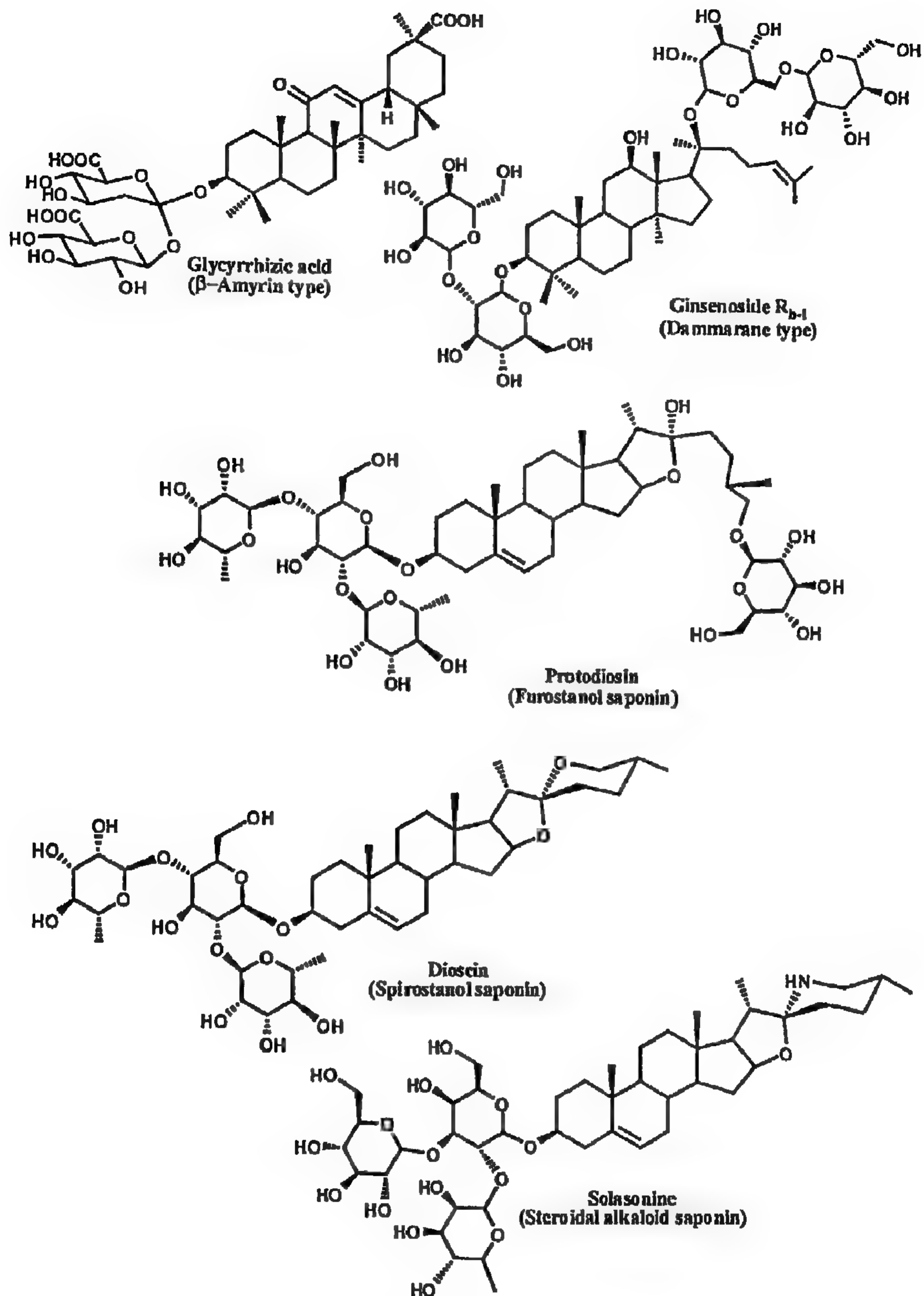
الأكسجين وتعطى مركبات spirostanols وعند إستبدال ذرة الأكسجين بذرة نيتروجين فإن الناتج يكون مركبات steroid alkaloid saponins كل هذه المركبات تحمل سلسلة سكرية على الذرة رقم 3. شكل 3-32 يوضح أمثلة لبعض مركبات الصابونينات من هذه الأقسام المختلفة.

كلمة صابونين مشتقة من الكلمة اللاتينية sapo وهو يشير إلى خصائص مركبات الصابونينات والتي تتكون كما في حالة الصابون من جزء محب للدهن (الجزء غير السكرى سواء كان الجزء الترايترينى أو السترويدي) والجزء الآخر المحب للماء (الجزء السكرى) ومحاليله تعطى رغوة عند رجها. نباتات مثل soapwort أو *Saponaria officinalis* و soapbark أو *Quillaia saponaria* تستخدم كمنظفات لإحتوائها على هذه المركبات. حالياً مستخلصات النباتات المحتوية على الصابونينات وكذلك مركبات الصابونينات المعزولة تستخدم فى مستحضرات التجميل كمنظفات وكذلك كمركبات تعطى رغوة فى المشروبات الغازية. الصابونينات لها القدرة على تحليل خلايا الدم الحمراء وتسمى هذه العملية hemolysis ، كما أنها تؤثر على نفاذية الأغشية. هذا التأثير على زيادة نفاذية الأغشية هو المسئول عن فاعلية الصابونينات ضد الفطريات والبكتيريا وكذلك وظيفتها كمواد دفاعية فى النبات. بصفة عامة الصابونينات التى تحمل سلسلة سكرية واحدة

monodesmosidic saponins أظهرت فاعلية لتحلل خلايا الدم الحمراء وكذلك نشاط مضاد للفطريات أقوى من الصابونينات التى تحتوى على سلسلتين من السكر bidesmosidic saponins . وجود سلسلة سكريات واحدة تكون هامة لإحداث الفاعلية البيولوجية فى الصابونينات بعكس العديد من المركبات الطبيعية الأخرى التى تفقد فاعليتها عند الارتباط بالسكر.



شكل 3-31. الأقسام الرئيسية للصابونينات saponins كما يوضحها الجزء غير السكري والإستبدال بسلاسل السكر على الجزئ.



شكل 3-32. التركيب الكيميائي لبعض مركبات الصابونينات التي تتبع الأقسام المختلفة.

عندما يتم تناولها عن طريق الفم فإن الصابونينات تكون غير سامة لأنها لا تمتص بسهولة وأن مجموعة السكر الهامة لحدوث الفعل السام لها يحدث لها تحلل. في المقابل تكون الصابونينات سامة للأسماك حيث أنها تحطم أغشية الخياشيم ، لذلك فإن النباتات الغنية بالصابونينات كانت تستخدم لصيد الأسماك حيث أنها تسهل من صيد الأسماك وفي نفس الوقت غير سامة للإنسان. الصابونينات بصفة عامة لها طعم مر لكن بعض منها له طعم حلو فمثلاً مركب glycyrrhizic acid من جذور نبات *Glycyrrhiza glabra* والذي هو من الصابونينات التربينية من مجموعة β -amyrin والمرتبطة بوحدين من glucuronic acid هو أكثر حلاوة 50 مرة من سكر المائدة. مستخلص هذا النبات يستخدم في تحضير بعض أنواع الحلوى كما تستخدم مستخلصاته أيضاً كمضادات للالتهاب.

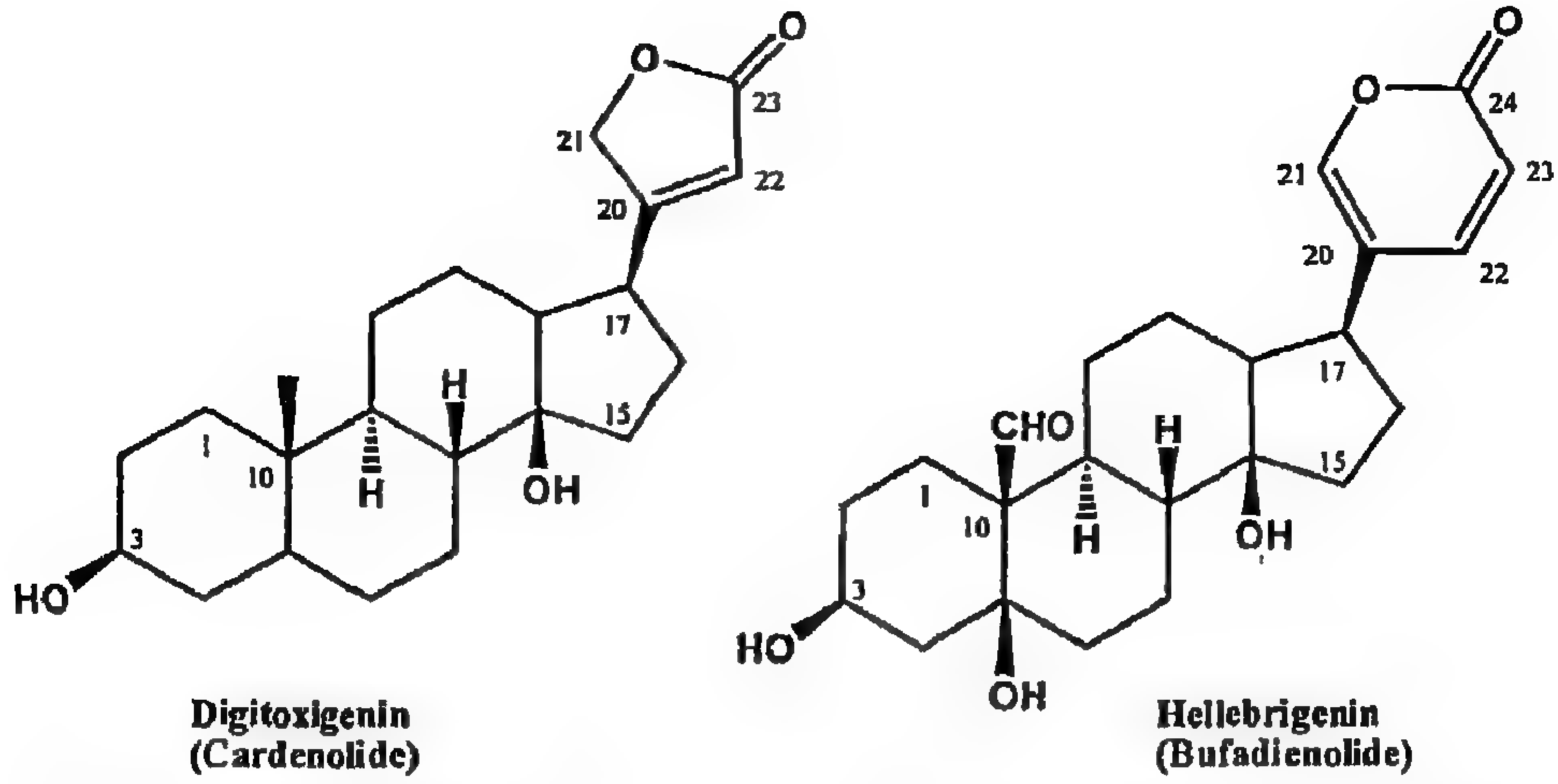
جذور نبات الجنسينج أو *Panax ginseng* يستخدم في الطب الشعبي في كوريا واليابان والصين لألاف السنين كمقو عام ومساعدة الجسم على التغلب على الإجهاد ولتحسين الأداء وأثناء فترات النقاهة. المواد الفعالة في هذا النبات هي الصابونينات بصفة أساسية من مجموعة dammaranes والتي تحتوى على وحدتين أو ثلاثة من السكر. بعض المركبات من هذا النبات والتي لا تحتوى سكر مثل protopanaxadiol و protopanaxatriol أظهرت تأثير مضاد للسرطان ممتازة وأن المستحضرات التي تحتوى على هذه المركبات أعطيت موافقة مشروطة في الصين لمعالجة السرطان لوحدها أو مخلوطة مع Paclitaxel.

ج. الجليكوسيدات القلبية Cardiac glycosides

العديد من النباتات معروف أنها تحتوى بعض المركبات الجليكوسيدية المقوية للقلب cardiotonic glycosides والتي تستخدم لفترات طويلة في

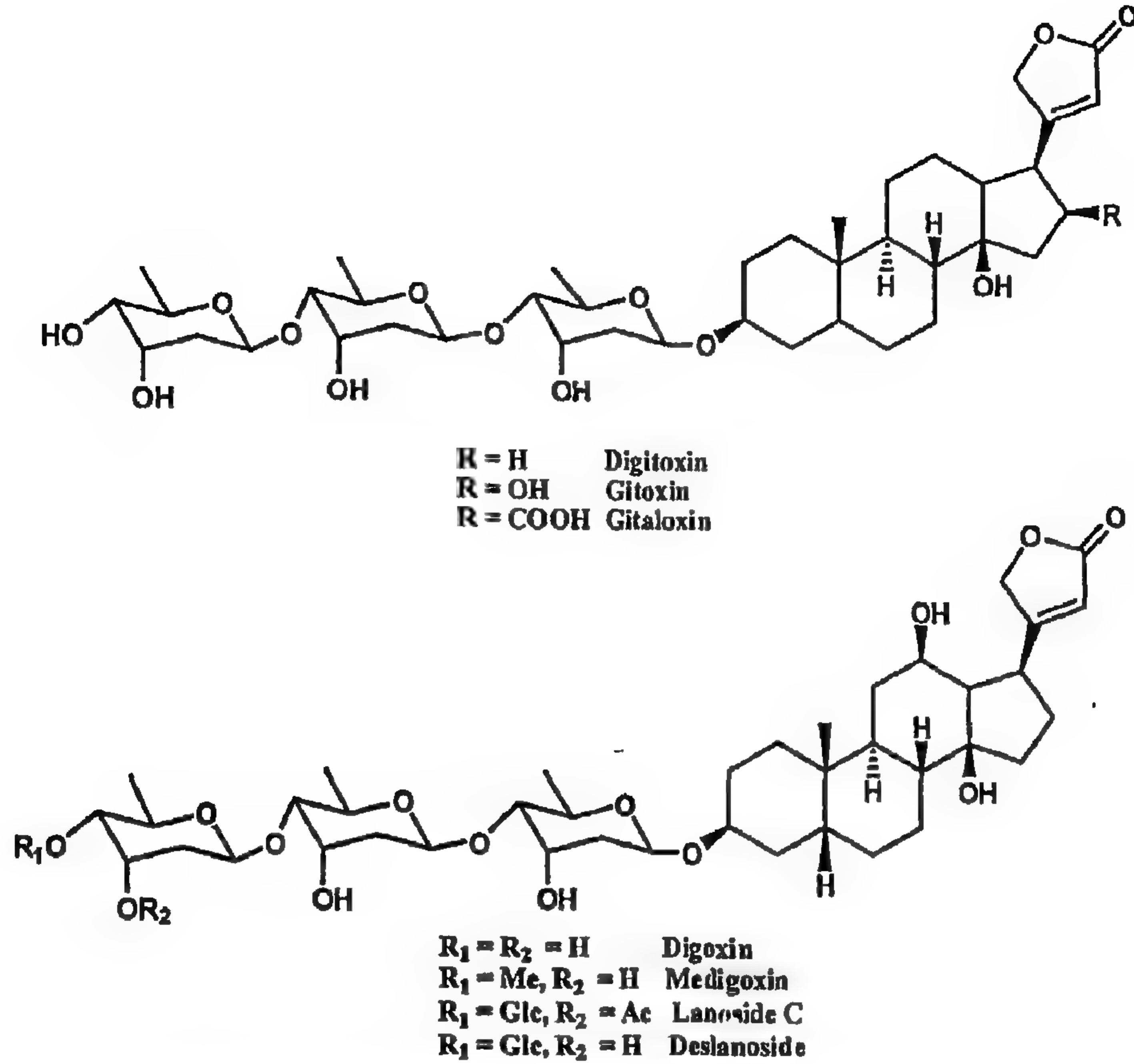
عمليات الصيد أو عمل ما يعرف بالرماح السامة أو تستخدم في علاج القلب. هذه المركبات والتي تتبع مجموعة الترايتربينات تقسيمياً، وتتكون من جزئين ، الأول هو الجزء غير السكري aglycone وهو عبارة عن نواة ستيرويدية steroid nucleus والجزء الثاني عبارة عن السكر المرتبط على ذرة الكربون رقم 3 في الجزء الستيرويدي وهذا الجزء قد يكون وحدة سكر واحدة أو أكثر وقد يصل إلى أربع وحدات سكرية في صورة سلسلة. كما يوجد جزء مهم آخر هو عبارة عن الحلقة اللاكتونية lactone ring والموجودة على ذرة الكربون رقم 17 في الهيكل الكربوني، وتقسّم الجليكوسيدات القلبية إلى قسمين رئيسيين على حسب نوع هذه الحلقة القسم الأول و تكون فيه هذه الحلقة خماسية ويسمى cardenolides والذي يمثلته digitoxegenin من نبات *Digitalis purpurea* والذي يحتوى هيكلها الرئيسى على 23 ذرة كربون ، أما القسم الثانى فتكون فيه حلقة اللاكتون سداسية ويسمى bufadienolides والذي يمثلته hellebrigenin من نبات *Helleborus niger* كما هو موضح فى شكل 3-33.

الشكل الفراغى stereochemistry لهذه المركبات هام جداً لإحداث الفاعلية البيولوجية لذلك فإن ارتباط الحلقات A مع B و C مع D يكون فى صورة cis ومجموعتى الهيدروكسيل على الذرات 3 و 14 يجب أن تكون فى الوضع بيتا (β) وكذلك الحلقة غير المشبعة α,β -unsaturated lactone على الذرة رقم 17 يجب أن تكون فى الوضع بيتا (β).



شكل 3-33. التركيب البنائي للجزء غير السكري aglycone لقسمي مركبات الجليكوسيدات القلبية cardiac glycosides.

تستخدم النباتات المحتوية على الجليكوسيدات القلبية طبياً لتقوية أو أضعاف عضلة القلب والسماح له بالعمل بكفاءة وذلك من خلال الجرعة المعطاة والتي يجب أن يتم التحكم فيها بدقة عالية ، حيث أن الجرعة المعالجة تكون قريبة جداً من الجرعة السامة. تم معرفة تأثير نبات *Digitalis* على القلب من خلال معالجته لمرض الإستسقاء dropsy أو تجمع المياه في الأنسجة. هذه النبات يعالج الإستسقاء بتأثيره بطريقة مباشرة على القلب حيث أنها تحسن إمداد الكلية بالدماء وتزيل السوائل الزائدة. من أهم المركبات التي تستخدم في علاجات القلب من هذه المجموعة مركب digitoxin و digoxin وإن كان هناك مجموعة أخرى من المركبات لكن هذان المركبان هما الأكثر استخداماً (شكل 3-34).



شكل 3-34. التركيب الكيميائي لبعض مركبات الجليكوسيدات القلبية الهامة.

تقوم مركبات الجليكوسيدات القلبية بعملها عن طريق زيادة قوة إنقباض عضلة القلب لذلك تزيد من قوة دفع الدم وتسمح بإسترخاء أطول بين الانقباضات. التأثير المبدئي لهذه المركبات يكون عبارة عن تثبيط إنتقال الأيونات بالتحكم في نشاط أنزيم $Na^+/K^+-ATPase$ في خلايا القلب خاصة تثبيط مضخة الصوديوم وهذا يؤدي إلى زيادة تركيز الصوديوم داخل الخلايا. نتيجة لإنخفاض مرور الصوديوم خلال أغشية الخلايا تقل الطاقة المتاحة لنقل الكالسيوم خارج الخلية ويؤدي إلى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلايا ويعطى تأثير تقلصى عضلى موجب ويزيد من قوة الإنقباض. هذا يؤدي إلى تحسين

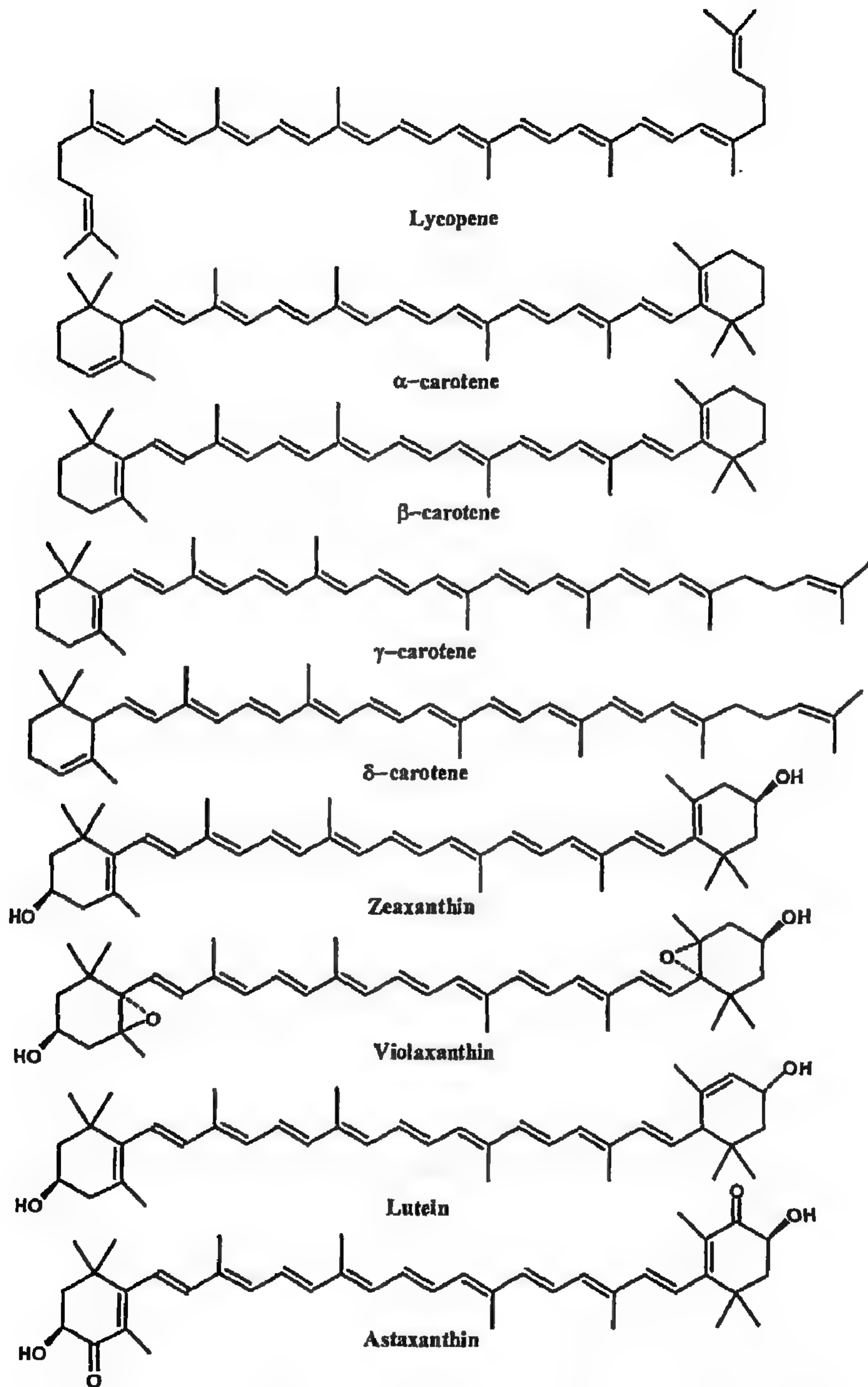
دوران الدم مما يحسن من وظائف الكلية والذي يتغلب على مرض الإستسقاء المصاحب لأمراض القلب.

8. التتراتربينات (التربينات الرباعية) Tetraterpenes

التتراتربينات تتكون من مجموعة واحدة من المركبات هي الكاروتينات carotenoids يتم تخليق هذه المركبات بإتحاد جزيئين من geranylgeranyl diphosphate (GGPP) عن طريق ذيل- إلى - ذيل tail-to-tail . الكاروتينات غالباً ما تشتق من lycopene ، الروابط المزدوجة تكون موجودة في الجزيء لتكون النظام الذي فيه تتبادل الروابط المزدوجة مع الروابط الفردية conjugated system وتكون الروابط في صورة *trans* وهذا هو المسئول عن الألوان الصفراء والبرتقالية والحمراء للكاروتينات ، احد أو كلا نهايتي السلاسل تكون حلقة سداسية، فعلى سبيل المثال التحلق من ناحية واحدة يعطي مركب γ -carotene في حين التحلق من الناحيتين يعطي β -carotene كما هو موضح في شكل 3-35. الكاروتينات التي تحتوى مجاميع هيدروكسيل أو إيبوكسى تسمى xanthophylls.

الكاروتينات تلعب دوراً فسيولوجياً هاماً في النبات حيث أنها جزء من نظام تجميع أو الحصول على الضوء كما تعمل كصبغات مساعدة للكلورفيل ، كما أنها تحمى النبات من الأكسدة الزائدة والتي تحفز بإمتصاص الضوء بواسطة الصبغات مثل الكلورفيل. للكاروتينات دور مهم كصبغات حيث تعطى ألواناً للأزهار والثمار حيث تتجذب إليها الكائنات الملقحة وتساعد على نشر البذور. الكاروتينات ضرورية لصحة الإنسان فمثلاً مركبات β -cryptoxanthine و α -carotene و β -carotene كلها مواد بادئة لتخليق فيتامين أ vitamin A ، حيث أنها تؤخذ مع الغذاء ويحدث لها تكسير

فى أغشية الأمعاء وتتحول فى الكبد إلى فيتامين أ. والذى يعمل كصبغة لإستقبال الضوء فى عين الإنسان. وللتغلب على نقص فيتامين أ فى المناطق التى بها سوء تغذية فتم تطوير نوع من الأرز المحور وراثيا transgenic rice والذى يعرف بالأرز الذهبى golden rice حيث يحدث فيه تنشيط للإنزيم المسئول إنتاج الكاروتينات فى الأندوسبرم فينتج الأرز غنياً بالكاروتينات. وكننتيجة لفعالها المضاد للأكسدة فأن الغذاء الغنى بالكاروتينات مثل الخضروات والفاكهة هام جداً لتقليل خطورة الإصابة بأمراض الأوعية الدموية والسرطان. بالرغم من أن عند أخذ الكاروتينات كمكملات غذائية لم يكن لها تأثير واضح فى تحسين الصحة.



شكل 3-35. التركيب الكيميائي لبعض مركبات التتراتربينات الشائعة الوجود في النباتات.

المراجع

- Adams RP (1995) Identification of Essential Oil Components by GC/MS, Allured Publishing, Carol Stream, IL.
- Bentley R (2006) The nose as a stereochemist. Enantiomers and odor. Chem Rev 106:4099–4112.
- Birkett MA, Pickett JA (2003) Aphid sex pheromones: from discovery to commercial production. Phytochemistry 62:651–656.
- Bishopp A, Mähönen AP, Helariutta Y (2006) Signs of change: hormone receptors that regulate plant development. Development 133:1857–1869.
- Boar RB, Allen J (1973) β -Amyrin triterpenoids. Phytochemistry 12:2571–2578.
- Britton G, Goodwin TW (1981) Carotenoid Chemistry and Biochemistry, Pergamon, New York.
- Britton G (1995) Structure and properties of carotenoids in relation to function. FASEB J 9:1551–1558.
- Chang MCY, Eachus RA, Trieu W, Ro DK, Keasling JD (2007) Engineering *Escherichia coli* for production of functionalized terpenoids using plant P450s. Nat Chem Biol 3:274 – 277.
- Chinou I (2005) Labdanes of natural origin – biological activities (1981–2004) Curr Med Chem 12:1295–1317.
- Covello PS, Teoh KH, Polichuk DR, Reed DW, Nowak G (2007) Functional genomics and the biosynthesis of artemisinin . Phytochemistry 68:1864-1871.

- Croteau RB, Davis EM, Ringer KL, Wildung MR (2005) (-)-Menthol biosynthesis and molecular genetics. *Naturwissenschaften* 92:562-577.
- Crowell PL, Gould MN (2004) Cancer chemopreventive activity of monoterpenes and other isoprenoids. *Cancer Chemoprevention* 1:371–378.
- Dewick PM (2002) Medicinal natural products: a biosynthetic approach, 2nd edn. Wiley, Chichester.
- Dinda B, Debnath S, Harigaya Y (2007) Naturally occurring iridoids. A review, Part 1. *Chem Pharm Bull* 55:159 – 222.
- Dong X, Hamburger MO, Cordell GA, Fong, HHS (1989) Studies on zoapatle. IX. HPLC analysis of Montanoa species for pharmacologically active constituents. *Planta Medica* 55:185–187.
- Dudareva N, Negre F, Nagegowda DA, Orlova I (2006) Plant volatiles: recent advances and future perspectives. *CRC Crit Rev Plant Sci* 25:417 – 440.
- Dudareva N, Pichersky E, Gershenzon J (2004) Biochemistry of plant volatiles. *Plant Physiol* 135:1893–1902.
- Dzubak P, Hajduch M, Vydra D, Hustova A, Kvasnica M, Biedermann D, Markova L, Urban M, Sarek J (2006) Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications. *Nat Prod Rep* 23:394–411.
- Edris AE (2007) Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. *Phytother Res* 21:308–323.

- El Bardai S, Morel N, Wibo M, Fabre N, Llabres G, Lyoussi B, Quetin-Leclercq J (2003) Thevasorelaxant activity of marrubenol and marrubiin from *Marrubium vulgare*. *Planta Medica* 69:75–77.
- Fraser PD, Bramley PM (2004) The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. *Prog Lipid Res* 43:228–265.
- Gelb MH (2007) Drug discovery for malaria: a very challenging and timely endeavor. *Curr Opin Chem Biol* 11:440–445.
- Grotewold E (2006) The genetics and biochemistry of floral pigments. *Annu Rev Plant Biol* 57:761–780.
- Güçlü-Üstündag Ö, Mazza G (2007) Saponins: properties, applications and processing. *Crit Rev Food Sci Nutr* 47:231 – 258.
- Hanson JR (1968) *The Tetracyclic Diterpenes*, Pergamon, New York.
- Haralampidis K, Trojanowska M, Osbourn A (2002) Biosynthesis of triterpenoid saponins in plants. In *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, T Scheper (Ed). Springer-Verlag, Berlin, pp. 1–50.
- Harborne JB, Tomas-Barberan, FA (1991) *Ecological Chemistry and Biochemistry of Plant Terpenoids*, Clarendon Press, Oxford.
- Hedden P, Kamiya Y (1997) Gibberellin biosynthesis: enzymes, genes and their regulation. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 48:431–460.

- Heinrich M, Robles M, West JE, Ortiz de Montellano BR, Rodriguez E (1998) Ethnopharmacology of Mexican Asteraceae (Compositae) . *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38:539 – 565.
- Herbers K (2003) Vitamin production in transgenic plants. *Plant Physiol* 160, 821–829.
- Hostettmann KA, Marston A (1995) Saponins. Cambridge University Press , Cambridge.
- Howitt CA , Pogson BJ (2006) Carotenoid accumulation and function in seeds and non-green tissues. *Plant Cell Environ* 29:435 – 445.
- Hsu E (2006) Reflections on the ‘discovery’ of the antimalarial qinghao. *Br J Clin Pharmacol* 61:666 – 670.
- Jordt SE, McKemy DD, Julius D (2003) Lessons from peppers and peppermint: the molecularlogic of thermosensation. *Curr Opin Neurobiol* 13:487–492.
- Kalemba D, Kunicka A (2003) Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Curr Med Chem* 10:813–829.
- Kang, D, Aneja VP, Mathur R, Ray JD (2001) Nonmethane hydrocarbons and ozone in three rural southeast United States States national parks: a model sensitivity analysis and comparison to measurements. *J Geophys Res* 108:4604.
- Keeling CI, Bohlmann J (2006) Diterpene resin acids in conifers. *Phytochemistry* 67:2415–2423.

- Kingston DGI (2001) Taxol, a molecule for all seasons. *Chem Commun* 867–880.
- Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, Griel AE, Etherton TD (2002) Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 113 (Suppl 9B):71S–88S.
- Li Y, Wu Y-L (2003) An over four millennium story behind qinghaosu (artemisinin) – a fantastic antimalarial drug from a traditional Chinese herb. *Curr Med Chem* 10:2197–2230.
- Liu J (1995) Pharmacology of oleanolic and ursolic acid. *J Ethnopharmacol* 49: 57–68.
- Mahmoud SS, Croteau RB (2002) Strategies for transgenic manipulation of monoterpene biosynthesis in plants. *Trends Plant Sci* 7:366 – 373.
- Miro M (1995) Cucurbitacins and their pharmacological effects. *Phytother Res* 9:159–168.
- Mo H, Elson CE (2004) Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. *Exp Biol Med* 229:567 – 585.
- Moteki H, Hibasami H, Yamada Y, Katsuzaki H, Imai K, Komiya T (2002) Specific induction of apoptosis by 1,8-cineole in two human leukemia cell lines, but not in a human stomach cancer cell line. *Oncol Rep* 9:757–760.
- Naj JJ, Hahn JH, Chung S, Kim YI, Nah SY (2000) Effects of ginsenosides, active components of ginseng, on

capsaicin-induced pain-related behavior.
Neuropharmacology 39:2180–2184.

Nakanishi K (2005) Terpene trilactones from *Ginkgo biloba*: from ancient times to the 21st century. *Bioorg Med Chem* 13:4987–5000.

Newman AA (1972) *Chemistry of Terpenes and Terpenoids*, Academic Press, New York.

Park JD, Rhee DK, Lee YH (2005) Biological activities and chemistry of saponins from *Panax ginseng*. *Phytochem Rev* 4:159–175.

Peters RJ (2006) Uncovering the complex metabolic network underlying diterpenoid phytoalexin biosynthesis in rice and other cereal crop plants. *Phytochemistry* 67:2307–2317.

Pfander H, Straup O (1987) *Key to the Carotenoids*, Verlag, Boston.

Pichersky E, Gershenzon J (2002) The formation and function of plant volatiles: perfumes for pollinator attraction and defense. *Curr Opin Plant Biol* 5:237–243.

Römer S, Fraser PD (2005) Recent advances in carotenoid biosynthesis, regulation and manipulation. *Planta* 221:305–308.

Radad K, Gille G, Liu L, Rausch WD (2006) Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. *J Pharmacol Sci* 100:175 – 186.

Rasmann S, Kollner TG, Degenhardt J, Hiltpold I, Toepfer S, Kuhlmann U, Gershenzon J, Turlings TCJ (2005)

Recruitment of entomopathogenic nematodes by insect-damaged maize. *Nature* 434:732–737.

Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Corradi F, Di Ilio C, Mettei PA, D'Orazio N (2007) Antioxidant vitamin supplementation in cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci* 37:89–95.

Ro DK, Paradise EM, Quellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MC, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD (2006) Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast . *Nature* 440:940–943.

Ro D-K, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MCY, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R and Keasling JD (2006) Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 440, 940–943.

Schiff PB, Horwitz SB (1980) Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:1561–1565.

Schnee C, Kollner TG, Held M, Turlings TCJ, Gershenzon J, Degenhardt J (2006) The products of a single maize sesquiterpene synthase form a volatile defense signal that attracts natural enemies of maize herbivores. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:1129–1134.

Seigler DS (1998) Iridoid monoterpenes. In: *Plant secondary metabolism*. Kluwer , Dordrecht.

- Sharkey TD and Yeh S (2001) Isoprene emission from plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 52:407–36.
- Sparg SG, Light ME, van Staden J (2004) Biological activities and distribution of plant saponins. *J Ethnopharmacol* 94:219–243.
- Taylor WI (1969) *Cyclopentanoid Terpene Derivatives*, Marcel Dekker, New York.
- Templeton W (1969) *An Introduction to the Chemistry of the Terpenoids and Steroids*, Butterworths, London.
- Trapp S, Croteau R (2001) Defensive resin biosynthesis in conifers. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 52:689–724.
- Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggin P, McPhail AT (1971) Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 93:2325–2327.
- White NJ (2008) Qinghaosu (Artemisinin): the price of success. *Science* 320:330–334.
- Wright CW (2005) Plant derived antimalarial agents: new leads and challenges. *Phytochem Rev* 4:55–61.
- Xu R, Fazio GC, Matsuda SPT (2004) On the origins of triterpenoid skeletal diversity *Phytochemistry* 65:261–291.
- Ye X, Al-Babili S, Klöti A, Zhang J, Lucca P, Beyer P, Potrykus I (2000) Engineering the provitamin A (beta-

carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm . Science 287:303–305.

القلويدات Alkaloids

1. مقدمة

القلويدات واحدة من أوائل مجموعات المركبات التي تم الحصول عليها من النبات في بدايات القرن التاسع عشر. وكانت تعرف في ذلك الوقت على أنها مركبات تحتوى على النيتروجين ولها درجة من القاعدية. وكانت معروفة على أنها قلويات النبات أو القلويدات. قدرة القلويدات على تكوين أملاح ومعقدات مع أيونات العناصر ساعد في عزلها من النبات في هذه الأوقات قبل فترة من وجود أو إكتشاف طرق الفصل الكروماتوجرافى. وتعتبر القلويدات أيضاً واحدة من أكبر مجاميع المنتجات الطبيعية وهى مركبات ذات وزن جزيئ صغير تحتوى على النيتروجين توجد بصفة أساسية في النبات لكن أيضاً توجد بدرجة أقل في الكائنات الحية الدقيقة والحيوانات. يتنوع التركيب الكيميائي للقلويدات تنوعاً كبيراً حيث عرف منها حتى الآن ما يزيد عن 27000 مركباً منها ما يزيد عن 21000 مركباً من النباتات. لذا تشير بعد الإحصاءات أن من 20 إلى 25% من النباتات تحتوى على قلويدات. نجد أن هناك العديد من الجامعات والمراكز البحثية حول العالم مهتمة بدراسة كيمياء والفاعلية البيولوجية للقلويدات وهذا يتضح من الأعداد الضخمة من الأبحاث التي تنشر سنوياً في هذا المجال كما أنه في كل عام نجد أن حوالى 100 مركب جديد يتم إكتشافها من القلويدات. هذا بالطبع يرجع إلى ثقة الباحثين في أنه يمكن تطوير أدوية وعقاقير جديدة من القلويدات لعلاج الأمراض الخطيرة في هذه الأيام مثل السرطان والإيدز، كما أن للقلويدات دور في تحسين حياة الإنسان من خلال تطبيقها في البيوتكنولوجيا والزراعة والغذاء والبحث العلمى.

2. تعريف القلويدات Definition of alkaloids

تعريف كلمة قلويدات alkaloids ليس بسيطاً وفي الكثير من الأحيان تسبب نوعاً من الاختلاف بين العلماء والباحثين. هذه الصعوبة في التعريف لهذه المجموعة من المركبات الطبيعية يرجع أساسه إلى التشابه بين القلويدات وبعض المركبات الأخرى فعلى سبيل المثال لا توجد فروق محددة بينها وبين الأمينات المعقدة في النبات. مصطلح قلويد alkaloid مشتق من الكلمة العربية القلوى "al-qali" وهو النبات التي عزلت منه الصودا لأول مرة. كما يشار إلى أن مصطلح قلويدات alkaloids عرف لأول مرة في عام 1819م بواسطة العالم Meißner وهو صيدلي ألماني حيث لاحظ أن هذه المركبات تشبه القلوى "alkali-like" لذلك أطلق عليها القلويدات alkaloids.

وضعت العديد من التعاريف للقلويدات لوصف هذه المجموعة لكن بالرغم من ذلك لم يغطي أى من هذه التعاريف كل خصائص القلويدات لذلك غالباً ما يذكر بعض الإستثناءات عن هذه التعاريف، وسنذكر هنا بعضاً من هذه التعاريف كما ذكرت في بعض المراجع العلمية المختصة. فمثلاً تعرف القلويدات على أنها "مركبات مشتقة من النبات وفعالة بيولوجياً ودوائياً وهي مركبات قاعدية تشتق من الأحماض الأمينية وتحتوى على واحدة أو أكثر من الحلقات غير المتجانسة والتي تحتوى النيتروجين" كما يمكن تعريفها بطريقة أخرى على أنها "مشتقات نباتية لها صفة القاعدية تحتوى ذرة نيتروجين على الأقل ولها خصائص فسيولوجية مميزة على الإنسان والحيوان". أو على أنها "مركبات ذات وزن جزيئي صغير تحتوى على النيتروجين توجد بصفة أساسية في النبات لكن بدرجة أقل في الكائنات الأخرى". كما يعرف العلماء البيولوجين القلويدات على أنها "مركبات فعالة بيولوجياً ذات حلقات غير متجانسة والتي تحتوى على النيتروجين والتي لها استعمالات دوائية وطبية وإيكولوجية". من

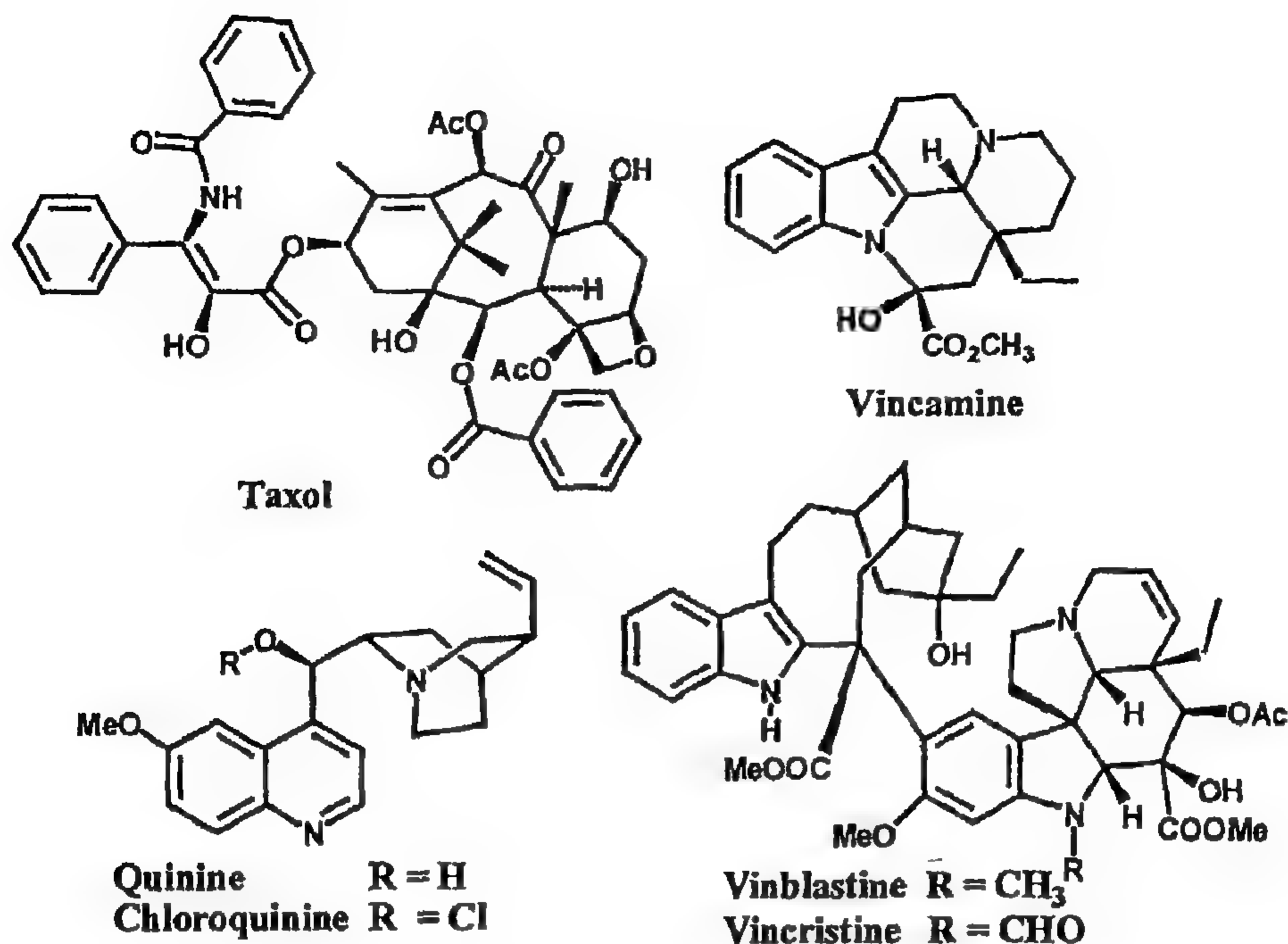
الناحية الكيميائية تعرف القلويدات على أنها " مجموعة من المركبات المعقدة والتي تحتوى على حلقات غير متجانسة تحتوى النيتروجين والتي لها نشاط فسيولوجى عالى وغالباً ما تكون سامة وتحتفظ بخصائصها القاعدية". كما ذكر الكيميائيين تعريف آخر على أن القلويدات مركبات طبيعية تحتوى النيتروجين والذي يوجد فى معظمها فى صورة حلقات غير متجانسة وهذا التعريف ذكر أن الأحماض الأمينية والبيبتيدات والأحماض النووية والسكريات الأمينية والمضادات الحيوية لا تعتبر من القلويدات.

على العموم كل من التعاريف السابقة لها بعض الإستثناءات التى تجعل بعض مركبات القلويدات لا تدخل تحت مظلتها كما أن بعض المركبات الأخرى غير القلويدات تدخل تحتها. لذلك وضع بعض المتخصصين بعض الصفات العامة للقلويدات فمثلاً الباحثين Winterstein and Tier ذكروا بعض الخصائص العامة للقلويدات على أنها: (1) ذات سمية عالية أو ذات سمية منخفضة وتؤثر مباشرة على الجهاز العصبى، (2) تحتوى على نيتروجين فى حلقة غير متجانسة ، (3) تخلق من الأحماض الأمينية ونواتجها الوسطية ، (4) محددة التوزيع فى الطبيعة. وفى تعريف آخر للباحثين Watler and Nowacki أوضحوا أن من خصائص القلويدات أنها لا بد أن تحتوى على النيتروجين فى تركيبها وهذا النيتروجين يكون على الأقل متصل بذريتين من الكربون. كما أوضح أن هذه المركبات لا بد أن تحتوى على الأقل على حلقة واحدة وليس من الضرورى أن تكون غير متجانسة. كما بينا أن القلويدات لا تكون جزء من المركبات الحيوية الكبيرة مثل الفيتامينات أو الهرمونات. حديثاً اعتبر الباحث Sengbush أن القلويدات هى مجموعة من المركبات المحتوية على النيتروجين وأن معظمها عقاقير.

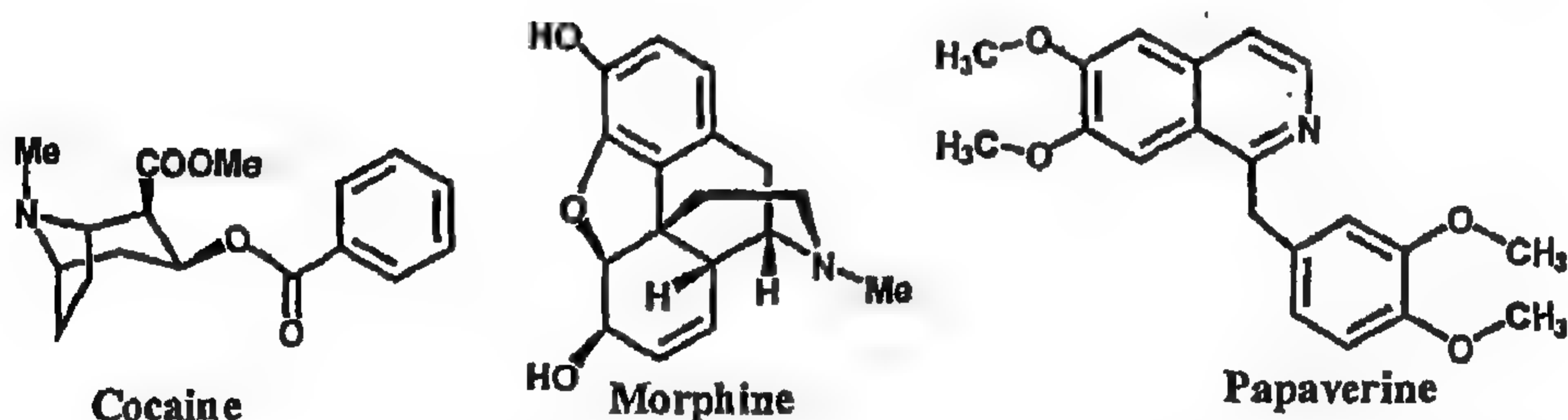
من الناحية الطبية تعرف القلويدات على أنها مجموعة من المركبات التي تحتوى على نيتروجين ومن مصدر نباتى وأنها غالباً معقدة التركيب ولها وزن جزيئى عالى وغالباً ما توجد فى صورة حلقات غير متجانسة وربما تحتوى على أمينات أولية أو ثانوية أو ثالثة أو فى صورة أملاح أمونيوم رباعية وأن القلويدات قليلة الذوبان فى الماء لكن تذوب فى الميثانول والبنزين والإثير والكلورفورم وأن للقلويدات فعل فسيولوجى قوى وأنها تستخدم بكثرة فى مجال الطب كأدوية، بالرغم من أن بعض القلويدات قد تكون سامة جداً حتى على الجرعات الصغيرة جداً.

على أى حال فإن القلويدات تعرف على أنها مجموعة كبيرة من المركبات والتي لها نشاط بيولوجى وفسيولوجى ودوائى وكيميائى. وكان للقلويدات دوراً بارزاً فى علاج والتغلب على العديد من الأمراض وتطوير أدوية فعالة لها مثل أدوية الملاريا والسرطان وسرطان الدم ومرض الباركنسون وغيرها. فعلى سبيل المثال استخدمت القلويدات فى تطوير أدوية للملاريا مثل quinine و chloroquine وأدوية ضد السرطان مثل taxol و vinblastine و vincristine والمركبات التى تحسن من الدورة الدموية vincamine كما هو موضح فى شكل 1-4.

العديد من القلويدات تؤثر على الجهاز العصبى المركزى للإنسان والحيوان وتسبب تغيرات فى الوظيفة ويكون لها تأثير مسبب للإدمان مثل cocaine و morphine و papaverine كما هو موضح فى شكل 2-4.



شكل 1-4. بعض القلويدات ذات الأهمية العلاجية الكبيرة.



شكل 2-4. بعض القلويدات ذات التأثير القوي على الجهاز العصبي المركزي.

3. تقسيم القلويدات

يمكن أن تقسم القلويدات إلى مجموعات على أساس واحد أو أكثر من الأسس التالية: (1) المصدر سواء كانت نباتية أو حيوانية أو من الكائنات الحية الدقيقة، (2) الهيكل البنائي أو الكربوني التي تدخل فيه ذرة النيتروجين ويوجد هنا العديد من الأقسام مثل *pyrrolidine* و *piperidine* و *pyridine*

وغيرها كما هو موضح في جدول 1-4 وشكل 3-4، 3) طريقة التخليق والأحماض الأمينية الداخلة في التخليق أو المشتقة منها.

بصفة عامة يمكن تقسيم القلويدات إلى ثلاث أقسام تبعاً للأحماض الأمينية الداخلة في تخليقها والتركيب الكيميائي وهذه المجاميع هي:

أ. القلويدات التقليدية True alkaloids

وهي القلويدات المشتقة من الأحماض الأمينية وبها حلقة غير متجانسة تحتوى النيتروجين، وهذه مركبات عالية النشاط البيولوجي حتى على التركيزات المنخفضة. وهي تتكون من الأحماض الأمينية مزالة الكربوكسيل decarboxylated amino acids وجزء آخر لا يحتوى على النيتروجين. وتتخلق هذه المركبات من الأحماض الأمينية مثل L-tryosine و L-ornithine و L-lysine و L-phenylalanine و L-histidine و L-tryptophane ومن أمثلة المركبات في هذا القسم cocaine و quinine و dopamine و morphine و usambarensine.

ب. القلويدات غير التقليدية Protoalkaloids

وهي مركبات تشتق من الأحماض الأمينية ولكن ذرة النيتروجين ليست داخلة في حلقة غير متجانسة، وهذه المركبات بها حلقة مغلقة وهي تمثل الأقلية في كل أقسام القلويدات وتشتق هذه المركبات من الأحماض الأمينية L-tryosine و L-tryptophane، ومن أمثلتها hordenine و mescaline و yohimbine.

ج. القلويدات الكاذبة Pseudoalkaloids

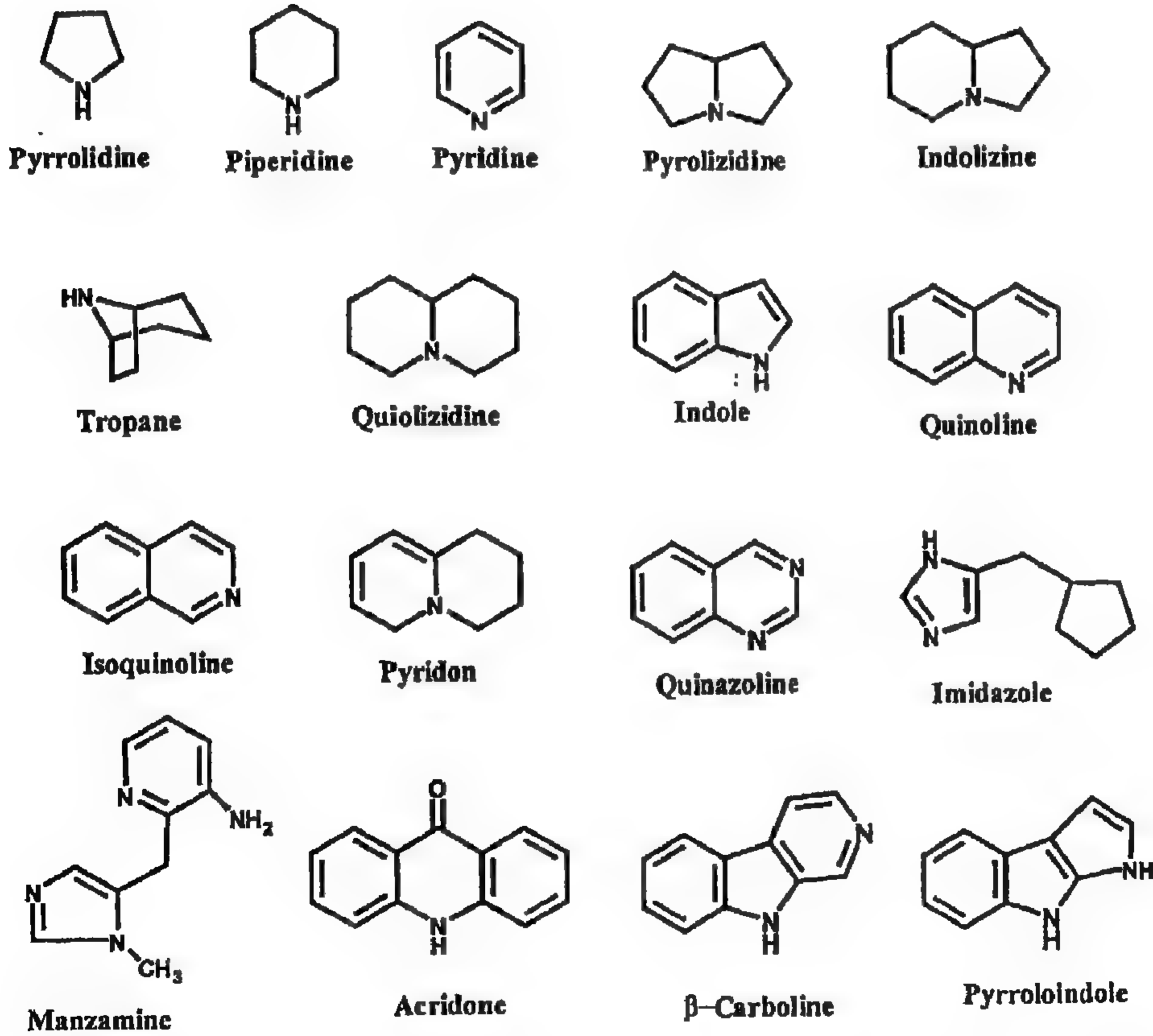
هي مركبات الهيكل الكربوني لها ليس مشتق من الأحماض الأمينية، لكن هذه المركبات لها علاقة بالأحماض الأمينية حيث يمكن أن تخلق من المركبات البادئة للأحماض الأمينية precursors أو المواد المتحولة من الأحماض الأمينية postcursors. كما أن هذه المركبات يمكن أن تخلق من مواد بادئة أخرى عدا الأحماض الأمينية، ودائماً تدخل ذرة النيتروجين على المركب في المراحل النهائية كما في حالة القلويدات التربينية أو القلويدات الإستيرويدية. وتشمل هذه المركبات caffeine و solanidine و ephedrine و capsaicin و coniine و theobromine و pinidine.

يوضح شكل 2-4 بعض الأمثلة لهياكل مجاميع القلويدات المختلفة، وكما هو واضح أن هناك تنوع كبير في هذه الهياكل مما يعطى في المقابل تنوعاً في الفاعلية البيولوجية لهذه المركبات. كما يوضح جدول 1-4 الأقسام المختلفة للقلويدات والأحماض الأمينية المشتقة منها وكذلك أمثلة لبعض من المركبات التابعة لكل قسم. وسوف نعرض لاحقاً في هذا الباب أهم هذه المجاميع بشكل من التفصيل.

4. تواجد وتوزيع القلويدات في النبات

تتركز القلويدات في النباتات الراقية حيث أنها من النادر أن تكون في النباتات غير الراقية. تتواجد القلويدات في النباتات ثنائية الفلقة أكثر من تواجدها في النباتات الأحادية الفلقة. هناك عدد من العائلات الغنية بالقلويدات مثل العائلة الدفلية Apocynaceae و العائلة الفوية Rubiaceae والعائلة الباذنجانية Solanaceae والعائلة الخشخاشية Papaveraceae. كما أن هناك بعض العائلات لا تحتوى على قلويدات مثل العائلة الوردية Rosaceae

والعائلة الشفوية Labiatae . كما وجد أن بعض القلويدات توجد في عدد من الأجناس لكن الغالب أنها توجد في الأنواع القريبة. من النادر أن يحتوى النبات الواحد أكثر من نوع من القلويدات. كل القلويدات في النبات الواحد يكون لها نفس طريقة التخليق الحيوى. القلويدات توجد في كل الأجزاء النباتية لكن أحياناً توجد في جزء واحد من النبات. يختلف تركيز القلويدات من جزء لآخر من أجزاء النبات كما أن بعض الأجزاء قد لا تحتوى على قلويدات. أحياناً قلويدات مختلفة تتكون في أجزاء مختلفة من النبات. تركيز القلويدات في النباتات يختلف بشدة باختلاف نوع النبات.



شكل 2-4. معظم الهياكل البنائية لأقسام القلويدات المختلفة.

5. وظائف القلويدات فى النبات

يعتقد أن للقلويدات دوراً فسيولوجياً وبيئياً هاماً للنبات مثلها فى ذلك العديد من المركبات الطبيعية النباتية. ويمكن تلخيص الدور المحتمل للقلويدات فى النباتات فى النقاط التالية:

أ. توفير الحماية والوقاية للنبات ضد الحشرات وأكلات الأعشاب حيث أن معظمها طعمه مر.

ب. فى بعض الحالات تكون القلويدات هى النواتج النهائية لإزالة المواد السامة من النبات.

ج. تعمل كمصدر للنيتروجين فى حالة نقص النيتروجين.

د. فى بعض الأحيان تعمل كمنظمات نمو وذلك فى بعض أنظمة الميتابولزم.

هـ. يمكن أن تستخدم كمصدر للطاقة فى حالة نقص ثانى أكسيد الكربون.

6. تأثير القلويدات على الإنسان

العديد من القلويدات لها نشاط عصبى neuroactive حيث أنها ترتبط المستقبلات العصبية فى نهايات الأعصاب وهذا متوقع لأن القلويدات بها أجزاء من تركيبها تشابه المواد الناقلة للإشارات العصبية neurotransmitters والتي ترتبط بالمستقبلات. كما أن بعضها يتداخل مع نقل الإشارة العصبية من خلال التأثير على نفاذية الأغشية وتخليق البروتين. هذه التأثيرات تجعل القلويدات تسبب تأثيرات فسيولوجية وسلوكية مختلفة. فالقلويدات على الجرعات العالية تكون شديدة السمية ومميتة، لكن على

الجرعات القليلة لها تأثير علاجي ودوائي مثل أسترخاء العضلات ومهدئات ومسكنات وأدوية للسرطان ومواد مخدرة.

هناك مجموعة من القلويدات تؤثر على القوى العقلية Psychoactive alkaloids وعلى الرغم من هذه المجموعة تمثل نسبة بسيطة من القلويدات إلا أنه يتم التركيز عليها بشدة حيث أنها تؤثر على الجهاز العصبي المركزي ومن أنواع هذه المركبات: (1) المواد المنبهة أو المنشطة stimulants ومنها caffeine و cocaine و ephedrine . (2) المهلوسات hallucinogens ومنها mescaline و psilocybin . (3) المهدئات depressants منها morphine و codeine و heroin (شكل 4-3).

7. تسمية القلويدات

تسمى القلويدات أسماء دارجة أو شائعة trivial names وتكون هذه التسمية على عدد من الأسس مثل:

أ. اسم الجنس كمثال مركب atropine من نبات *Atropa belladonna*

ب. اسم النوع مثل cocaine من نبات *Erythroxylum coca* ومركب harmaline من نبات الحرمل *Peganum harmala*

ج. الاسم الشائع للكائن المنتج للمركب مثل مركب ergotamine من فطريات ergot.

د. الفعل الفسيولوجي للنبات أو المركب مثل emetine والذي يسبب التقيء.

جدول 4-1. الأقسام الرئيسية للقلويدات وبعض أمثلة للمركبات التابعة لها.

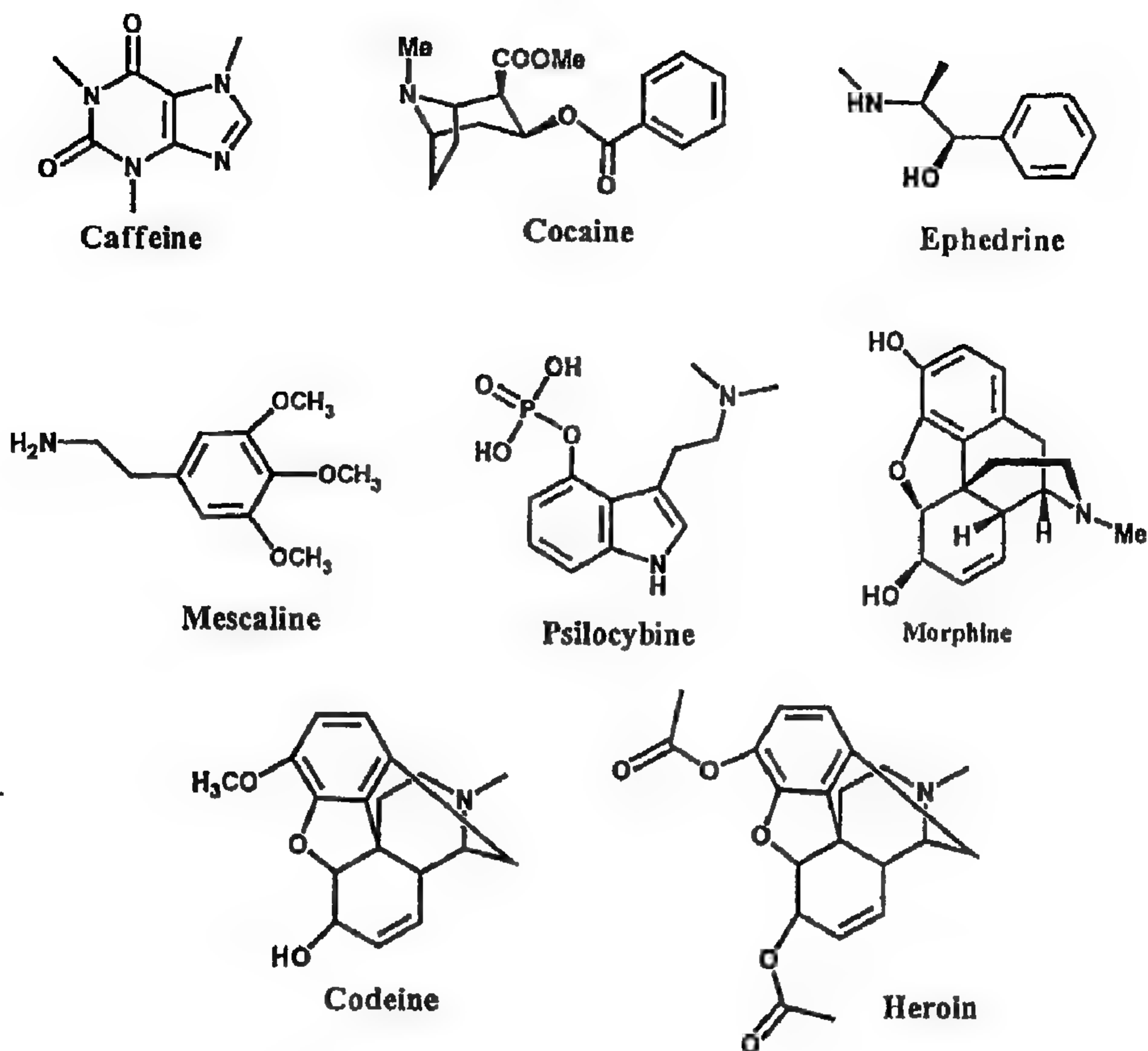
القلويدات الحقيقية True alkaloids		
الحمض الأميني المشتق منه	المجموعة الكيميائية	أمثلة للمركبات
الأورنيثين	البيروليدين	Cuscohygrine, Hygrine
L-Ornithine	Pyrrolidine	
	التروبان	Atropine, Cocaine, Hyoscyamine, hyoscine
	Tropane	
	البيروليزيدين	Acetyllycopsamine, Europine, Ilamine Meteloidine, Retronecine
	Pyrrolizidine	
الليسين	البيريدين	Piperidine, Anaferine, Lobeline, Pelletierine, Piperidine, Piperine
L-Lysine	Piperidine	
	الكينوليزيدين	Quinolizidine, Cytisine, Lupanine, Sparteine
	Quinolizidine	
	الاندوليزيدين	Castanospermine, Swansonine
	Indolizidine	
التيروسين	الفينيل إيثيل أمين	Adrenaline, Dopamine, Noradrenaline, Tyramine
L-Tyrosine	Phenylethylamine	
	التيتراهيدروأيزوكينولين	Codeine, Morphine
	Tetrahydroisoquinoline	Papaverine, Tetrandrine, Thebaine, Tubocurarine
التيروسين أو الفينيل أمين	الفينيل إيثيل أيزوكينولين	Autumnaline, Crinine
L-Tyrosine or L-Phenylalanine	Phenethylisoquinoline	Floramultine, Galanthine, Lycorine, Lycorenine, Maritidine
التريبتوفان	الاندول	Arundacine, Arundamine
L-Tryptophan	Indole	Tryptamine, Harmine
	الكينولين	Ajmalicine, Catharanthine
	Quinoline	Quinoline, Quinine
	البيرولونندول	Quinidine
	Pyrroloindole	Chimonantheine
		Corynantheine
		Corynantheidine
	الأرجوت	Ergobine, Ergotamine
	Ergot	Ergocryptine

جدول 1-4. "تابع".

True alkaloids الحقيقية القلويدات		
المشتق منه	المجموعة الكيميائية	أمثلة للمركبات
الهيستيدين L-Histidine	الإيميدازول Imidazole	Histamine, Pilocarpine Pilosine
	المانزامين Manzamine	Xestomanzamine A Xestomanzamine B
حمض الأنثرانيليك Anthranilic acid	الكوينازولين Quinazoline	Peganine
	الكوينولين Quinoline	Acutine, Bucharine Dictamnine, Foliosidine, Glycoperine, Helietidine Maculosine, Perforine Skimmianine Acronycine, Rutacridone
	الأكريدون Acridone	
	Pyridine	Pyrrolidine, Anabesine Cassinine, Celapanin Evoline, Evonoline Evorine, Maymyrsine Nicotine, Regelidine Wilforine
		Nicotinic acid
Protoalkaloids غير الحقيقية القلويدات		
التيروسين L-Tyrosine	الفينيل إيثيل أمين Phenylethylamine	Hordenine, Mescaline
التريبتوفان L-Tryptophan	التربين أندول Terpenoid indole	Yohimbine

جدول 4-1. "تابع".

Pseudoalkaloids القلويدات الكاذبة		
الحمض أو المركب المشتق منه	المجموعة الكيميائية	أمثلة للمركبات
الأسيتيت Acetate	السسكيوتربين Sesquiterpene	Cassinine, Celapanin Evonine, Evorine Maymyrsine, Wilforine
حمض البيروفيك Pyruvic acid	الإفيدرا Ephedra	Cathine, Cathinone Ephedrine, Norephedrine
حمض الفيروليك Ferulic acid	الأروماتية Aromatic	Capsaicin
الجيرانول Geraniol	التربين Terpenoid	Aconitine, Actinidine Atisine, Gentianine
الصابونينات Saponins	الستيرويدات Steroid	Conessine, Cyclopamine Jervine, Pregnenolone Protoveratrine A Solanidine, Solasodine Squalamine, Tomatidine
الأدينين / الجوانين Adenine/ Guanine	البورين Purine	Caffeine Theobromine Theophylline



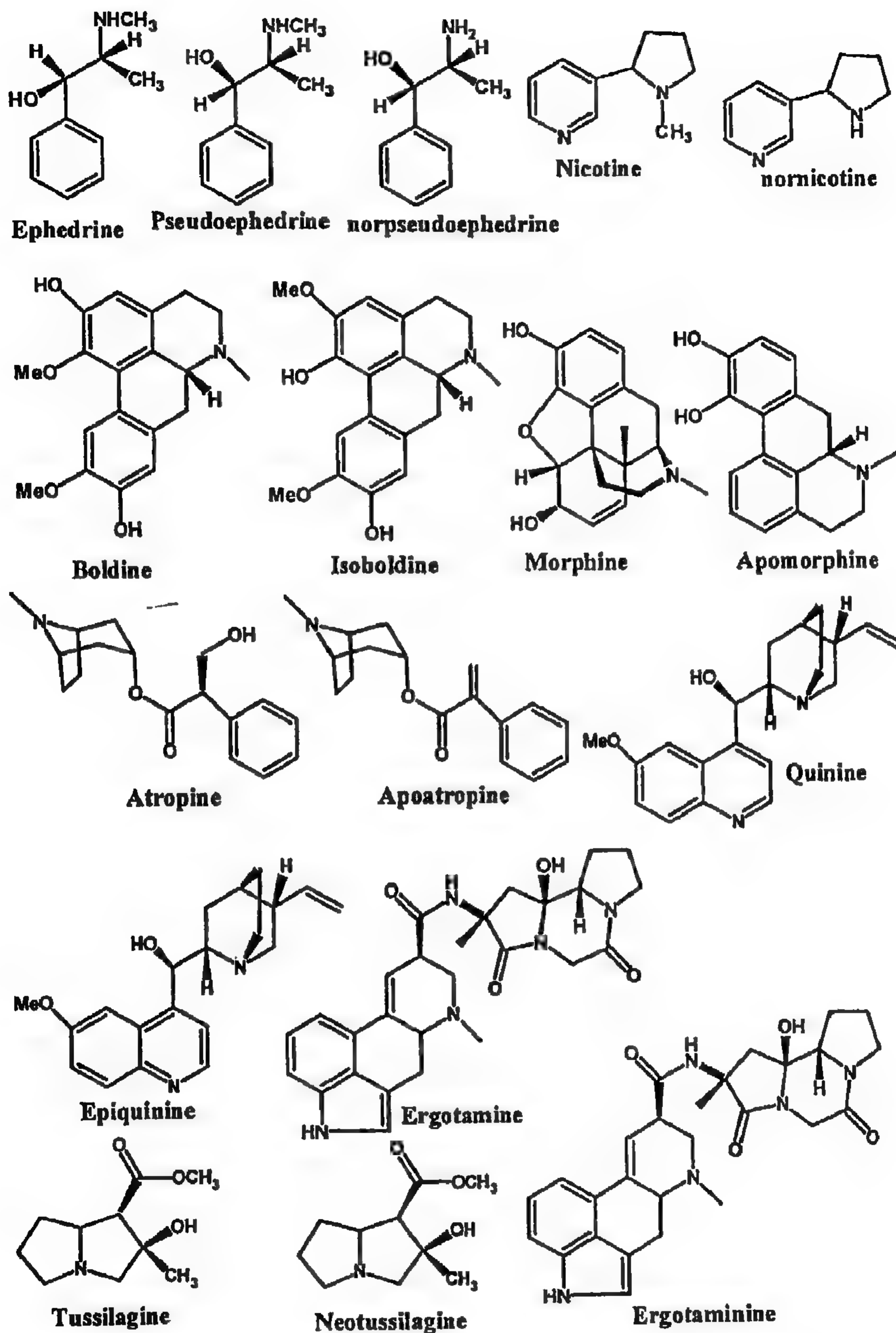
شكل 3-4. التركيب الكيميائي لبعض القلويدات المؤثرة على القوى العقلية
psychoactive alkaloids .

هـ. اسم المكتشف أو الذى قام بالعزل والتعرف مثل pelletierine
نسبة إلى Pelletier .

و. الخصائص الفيزيائية للمركب مثل hygrine نسبة إلى القدرة
على إمتصاص الماء أو خاصية hygroscopic property .

ز. أخرى مثل مركب morphene والمشتق من كلمة فى الأساطير
اليونانية القديمة وهي Morpheus والتي تعنى الأحلام الجيدة أو
السعيدة.

كما تأخذ أسماء القلويدات البديات prefixes و بعض النهايات suffixes والتي لها دلالات تركيبية معينة فعلى سبيل المثال كلمة nor تعنى إزالة مجموعة الميثيل أو ذرة النيتروجين أو مجموعة الميثوكسى كما فى المركبات pseudoephedrine و norpseudoephedrine و مركبات nicotine و nornicotine كما هو موضح فى شكل 4-4. ومقطع apo والذي يعنى فقد أو إزالة الماء dehydration كما فى حالة مركب morphene و apomorphene و مركب atropine و apoatropine. كما أن هناك مقاطع epi و neo و psedo و iso وهى تعنى أنواع مختلفة من المشابهات مثل مركب quinine و epiquinine ومركب quinidine و epiquinidine وكذلك مركب ephedrine و pseudoephedrine ومركب boldine و isoboldine ومركب tussilagine و neotussilagine ومقطع seco ويعنى فتح بعض الحلقات. وهناك بعض النهايات التى لها دلالات مثل مقطع dine والتي تعنى التشابه كما فى مركبى quinidine و cinchonidine فهما مشابهات ضوئية من مركبى quinine و cinchonine على الترتيب. ومقطع inine ويعنى الفاعلية البيولوجية المنخفضة كما فى حالة قلويدات ergot فنجد أن مركب ergotamine أقل فاعلية من مركب ergotamine.



شكل 4-4. التركيب الكيميائي لعدد من مركبات القلويدات يوضح دلالات مقاطع البدايات والنهايات في الأسماء وعلاقتها بالفروق التركيبية.

8. الخصائص العامة للقلويدات

أ. غالبية القلويدات تكون في صورة صلبة بلورية عديمة اللون وإن كان بعضها في صورة بودرة وبعض منها ملون مثل colchicine و berberine صفراء اللون و canadine لونه برتقالي و ملح sanguinarine لونه أحمر نحاسي. بعض من القلويدات سائلة إما أن تكون متطايرة مثل النيكوتين و coniine وإما أن تكون غير متطايرة مثل pilocarpine .

ب. القلويدات غالباً تذوب في الكحولات والمذيبات العضوية ولا تذوب في الماء ، أما الأملاح فتذوب في الماء و لا تذوب أو ضعيفة الذوبان في المذيبات العضوية.

ج. تختلف الفاعلية البيولوجية لبعض مشابهاة القلويدات فمثلاً -
ephedrine أكثر فاعلية 3.5 مرة من d-ephedrine و -
ergotamine أكثر فاعلية من d-ergotamine من 3-4 مرات
وكذلك الصورة d-tubocurarine أعلى فاعلية من الصورة -
tubocurarine . مركب I-quinine يستخدم ضد الملاريا d-
isomer له مركب quinidine له تأثير على إرتفاع ضربات القلب.
المخلوط الراسيمي من dl-atropine هو الفعال بيولوجياً.

د. النيتروجين يوجد في القلويدات في عدة صور مثل أمينات أولية primary amines مثل norephedrine أو في صورة أمينات ثانوية secondary amines مثل ephedrine أو أمينات ثالثة tertiary amines مثل atropine أو أملاح أمونيوم رباعية Quaternary ammonium salts مثل d-tubocurarine .

هـ. تختلف قاعدية القلويدات على حسب التركيب وصورة النيتروجين في المركب فالأمينات الثانوية أكثر قاعدية من الأولية، والأولية أكثر قاعدية من الثالثية. والأمينات الأليفاتية أو المشبعة أكثر قاعدية من الأمينات الأروماتية. وتنقسم القلويدات تبعاً للقاعدية إلى: قواعد ضعفية مثل الكافين caffeine وقواعد قوية مثل الأتروبين atropine و القلويدات الأمفوتيرية مثل المورفين morphine و narceine والقلويدات المتعادلة colchicine.

و. القلويدات تتحطم بالحرارة عدا strychnine والكافين. كما أنها تتفاعل مع الأحماض وتكون أملاحاً، كما أنه في محاليل الأحماض المخففة تحلل إستراتها والأحماض المركزة تنزع الماء من بعض القلويدات مثل تحوّل atropine و morphine إلى apoatropine و apomorphine، أو 'حداث إزالة الميثيل demethylation مثل codeine. في محاليل القلويات المخففة تحرر القلويدات من أملاحها، وقد تسبب تكون المشابهات مثل تحول hyoscyamine إلى atropine. قد تكون القواعد أو القلويات أملاحاً مع القلويدات التي تحتوى مجاميع كربوكسيلية مثل narceine. أما القلويات القوية فقد تكون أملاحاً مع القلويدات الفينولية وقد تعمل على تحلل إسترات القلويدات مثل atropine و cocaine و physostigmine والأميدات القلوية amide alkaloids، كما أن القلويات القوية تسبب فتح حلقة اللاكتون.

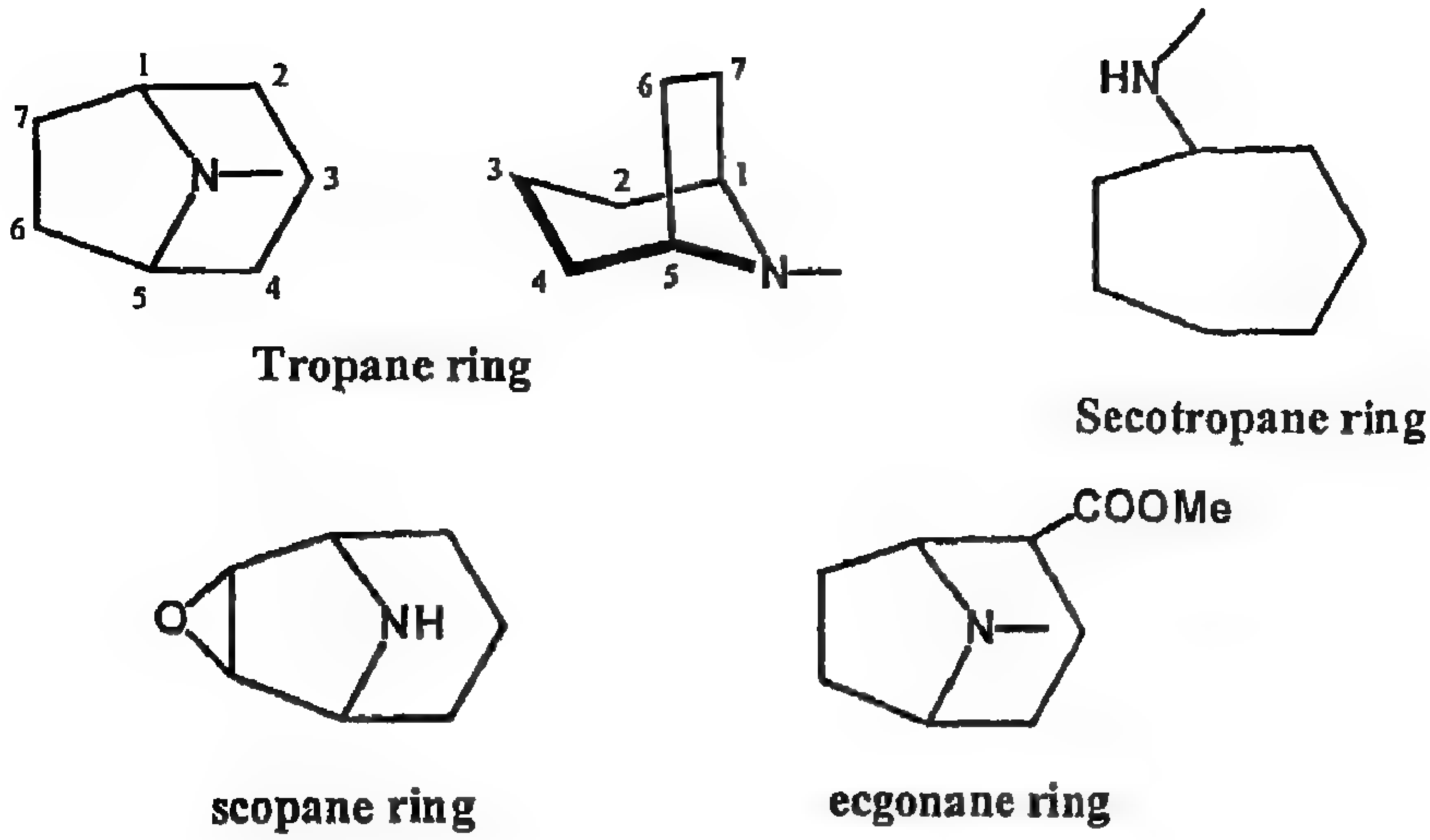
ز. بعض القلويدات غير ثابتة في الضوء والأكسجين فمثلاً يتحول eserine إلى rubreserine ويتحطم reserpine عند التعرض للضوء والأكسجين.

9. أقسام القلويدات الهامة

أ. قلويدات التروبان Tropane alkaloids

قلويدات التروبان تشتق من الأحماض الأمينية الأرونيثين ornithine و الأروجينين arginine وتحتوى هذه المجموعة على شق التروبين tropane وهى عبارة عن تركيب ثنائى الحلقة bicyclic tropane system والتي تتكون من حلقة سباعية مع وجود قنطرة تحتوى النيتروجين بين ذرتى الكربون 1 و 5 وتحمل ذرة النيتروجين مجموعة الميثيل (شكل 4-5). ويمكن أن يسمى هذا النظام الحلقى nortropans والذي فيه تغيب مجموعة الميثيل على النيتروجينية. كما يوجد مجموعة أخرى تسمى secotropane والذي فيه تفتح القنطرة النيتروجينية. كما أن هناك قسم آخر من المركبات تسمى scopanes وفيها يحدث تدخل مجموعة إبيوكسيد على حلقة tropane . كما أن هناك قسم من قلويدات التروبان تدخل مجموعة ميثيل إستر على ذرة الكربون رقم 2 فى الهيكل الكربونى لحلقة التروبان.

يتبع هذه المجموعة ما يقرب من 200 مركب. ويمكن أن تقسم هذه المجموعة من المركبات على حسب مصدرها إلى قلويدات التروبان من العائلة الباذنجانية Solanaceous tropane alkaloids ومن أهم القلويدات التى تتبع هذا القسم atropine وهو عبارة عن مخلوط راسيمى من hyoscyamine و مركب hyoscyamine و مركب hyoscine (scopolamine) كما هو موضح فى شكل 4-6. المجموعة الثانية و Erythroxylon alkaloids وتوجد فى نبات الكوكا Coca وأهم هذه المركبات cocaine



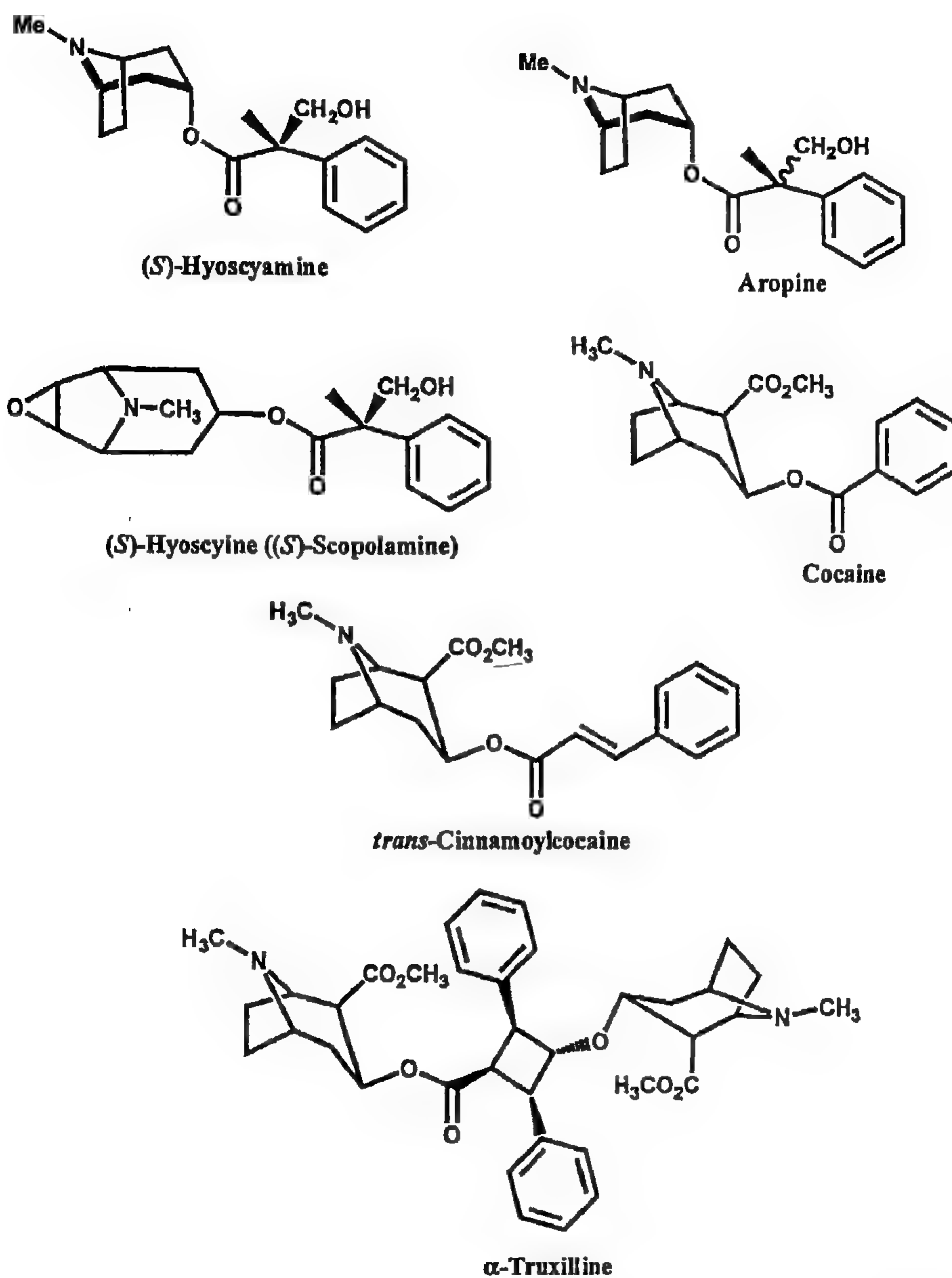
شكل 4-5. الأشكال المختلفة للحلقات التي توجد في الجزء الكحولي المكون لقلويدات التروبان tropane alkaloids.

و cinnamylcocaine و α -truxilline. توجد مركبات قلويدات التروبان في العائلة الباذنجانية Solanaceae في نباتات اليبروج mandrake أو *Mandragora officinarum* ونبات السكران henbane أو *Hyoscyamus niger* ونبات ست الحسن *Atropa belladonna* وأجناس الداتورة *Datura species*. كما توجد بعض أفراد هذه المجموعة أيضا في عائلة Erythroxylaceae خاصة نباتي *Erythroxylum coca* و *E. novogronatense* حيث يحتويان بصفة أساسية على قلويد الكوكايين cocaine ومركبات أخرى مثل *cis* and *trans*-cinnamylcocaine و truxillines.

ومن أهم مركبات هذه المجموعة مركب (S)-hyoscyamine و مركب (S)-scopolamine وهما عبارة عن إسترات للكحول الأميني tropine و scopine مع حمض (S)-tropic الذي هو مشتق من الحمض الأميني phenylalanine كما هو موضح في شكل 4-6. هذان المركبان يوجدان في

أفراد العائلة الباذنجانية. أما مركب الأتروبين atropine فهو عبارة عن مخلوط راسيمي من (S) and (R)-hyoscyamine ويتكون أثناء إستخلاص القلويدات من النباتات. وعلى الرغم من إن (S)-hyoscyamine أكثر نشاطاً من R فإن الأتروبين هو الأكثر استخداماً. حيث يستخدم الأتروبين ضد التقلصات وفي علاج آلام المرارة، كما يستخدم كمضاد للتسمم (ترياق) في حالة التسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية. وكذلك يستخدم قبل العمليات لتقليل اللعاب والإفرازات التنفسية. مركب (S)-scopolamine يستخدم لعلاج الدوار كما يستخدم لتوسيع حدقة العين أثناء الفحص وكذلك لعلاج الربو والتهاب الشعب الهوائية المزمن وضد تقلصات الجهاز الهضمي.

النباتات التي تحتوي على hyoscyamine و scopolamine استخدمت على مر العصور كعقاقير لعلاج الأمراض النفسية وسموم ومنشطات ومسكنات ومنومات. من الأمثلة المشهورة لهذه النباتات نبات ست الحسن أو *Atropa belladonna* وأجناس الداتورة *Datura species* والسكران *Hyoscyamus niger* واليبروح *Mandragora officinarum* فكل هذه النباتات سامة. فعلى سبيل المثال تناول من 5 إلى 10 ثمار من ست الحسن *Atropa belladonna* قد تسبب الوفاة للإنسان البالغ. اسم هذا النبات يعكس هذه السمية العالية فكلمة "Atropa" فهي تشير في اليونانية القديمة إلى إله المصير أو إله الموت، أما كلمة "Bella donna" تعني بالإيطالية السيدة الجميلة وتشير إلى عادات السيدات التي كانت تستخدم مستخلصات هذا النبات لتوسعة العينين وتبدو جميلات. نباتات العائلة الباذنجانية التي تحتوي على قلويدات التروبان tropane ذكرت في الأدب كما في ملحمة هوميروس و أكثر من مرة في أدبيات شكسبير. الأتروبين تم عزله من نبات ست الحسن في عام 1833م وكذلك (S)-hyoscyamine تم إستخلاصه من نبات السكران في نفس العام. في نهايات القرن التاسع عشر



شكل 6-4. التركيب الكيميائي لأهم القلويدات التي تتبع مجموعة قلويدات التروبان tropane alkaloids.

تحديداً في 1881م تم التعرف عليه بواسطة Cadenbarg وفي عام 1892م بواسطة Schmidt. حالياً مركب (S)-hyoscyamine و (S)-scopolamine يتم الحصول عليها من نباتي *Duboisia leichardtii* و *D. Myoporoides* الموجودين في أستراليا وكذلك من هجين النباتين. المركب المهم الآخر هو cocaine وهو عبارة عن إستر لحمض البنزويك مع قاعدة methylecgonine. يوجد هذا المركب بكميات معقولة فقط في أوراق نباتي *Erythroxylum coca* و *E. novogranatense* والتي أصلها جبال الأنديز حيث تصل نسبته إلى 1% من الوزن الجاف. التجفيف والتخزين غير المناسبين يسببا فقداً كبيراً في مركب cocaine. كما تحتوي هذان النباتان على مركبات أخرى مثل *cis and trans-cinnamylcocaine* و *truxillines*. مركب الكوكاين cocaine والذي يمنع إعادة إنتقال الناقلات العصبية الدوبامين dopamine و النورإبينفرين norepinephrine إلى نقاط الشبك العصبي. ويثبط إنزيم monoamine oxidase وهو الإنزيم الذي يحلل dopamine و epinephrine و norepinephrine. هذا يؤدي إلى النشاط وفرط الشهوة وتقليل الإحساس بالجوع وتقليل التعب. أما التأثيرات الأخرى فتشمل زيادة معدل ضربات القلب وضغط الدم وتوسعة العين وزيادة سكر الدم وارتفاع درجة الحرارة. وإذا أستخدم الكوكاين على الأغشية المخاطية فإنه يغلق قنوات الصوديوم ويسبب التخدير الموضعي، لذلك يستخدم كمخدر موضعي في عمليات العين والأنف والأذن والحنجرة.

يوجد الكوكاين cocaine في العديد من الصور للاستخدام بطرق غير شرعية حيث أنه واحد من العقاقير التي تستخدم استخداماً خاطئاً، مثل صورة الهيدروكلوريد الذائب في الماء والذي يكمن أن يحقن أو يشم أو يمضغ. قاعدة الكوكاين الحرة free base والتي يمكن الحصول عليها بإستخلاص الكوكاين من المحاليل القلوية بواسطة الإيثر والذي يتطاير على درجات الحرارة العالية

ويمكن شمه في الدخان. من الصور الأخرى للحصول على قاعدة الكوكاين هو ترسيب cocaine hydrochloride من المحلول بواسطة بيكربونات الصوديوم.

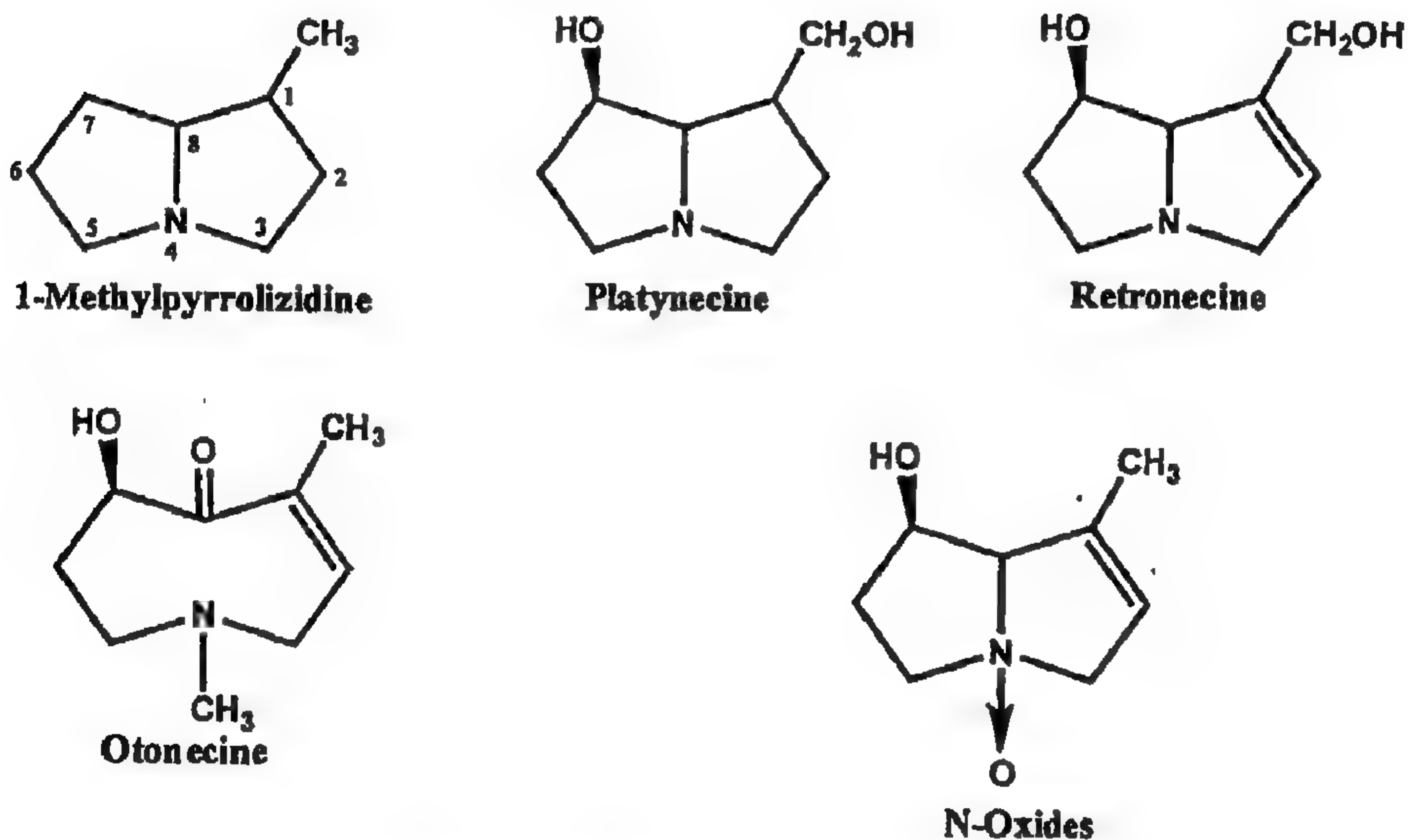
في أمريكا الجنوبية مضغ أوراق الكوكا نبات *Erythroxylum coca* هو تقليد قديم يرجع إلى 3000 سنة قبل الميلاد، حيث تستخدم للتغلب على الإرهاق والجوع والعطش حيث يفترض أن الأوراق ليس لها القدرة على أن تسبب الإدمان مثل الكوكاين cocaine. الأوراق تمضغ مع كمية قليلة من القلوي مثل بيكربونات الصوديوم والتي تحلل القلوي إلى القاعدة الحرة، نسبة قليلة من الكوكاين تحلل إلى القاعدة الحرة methylecgonine. أوراق نبات الكوكا جلبت إلى أوروبا عن طريق المستعمرين الأسبان وتم عزل الكوكاين من الأوراق في ستينيات القرن التاسع عشر. وفي عام 1863م حضر الكيميائي الفرنسي Angelo Mariani المقوى Vin Mariani من مستخلص الكوكا وخمور Bordeaux. الصورة غير الكحولية من الكوكا كولا تم إنتاجها في عام 1886م بواسطة الصيدلي John pemberton والذي خلط مستخلص أوراق الكوكا مع بذور الكولا cola nuts المحتوية على الكافيين مع الصودا. على العموم تستخدم أوراق الكوكا المنزوعة الكوكاين فقط في صناعة الكوكا كولا.

ب. قلويدات البيروليزدين Pyrrolizidine alkaloids

قلويدات البيروليزدين هي عبارة عن إسترات لمركب hydroxylated methyl pyrrolizidine. حيث تتكون من قاعدة تسمى necine و حمض يسمى necic، قاعدة necine إما أن تكون مشبعة أو غير مشبعة أي توجد رابطة مزدوجة بين ذرتي الكربون 1 و 2 في الهيكل الرئيسي. القواعد غير المشبعة توجد في صورتين: الصورة الأولى retronecine type والثانية

تسمى *otonecine type* كما توجد قلويدات البيروليزيدين في صورة N-oxides كما هو موضح في شكل 4-7.

الأحماض التي ترتبط بقواعد *necines* لتكوين قلويدات البيروليزيدين تسمى أحماض الـ *necic* وهذا الجزء قد يحتوى على مجموعة كربوكسيلية واحدة أو مجموعتين وعليه يرتبط بمجموعة هيدروكسيل واحدة أو اثنتين في الجزء القاعدي وقد يكون الإستر الناتج حلقى أو غير حلقى. كما هو موضح في شكل 4-8 والذي يعطى أمثلة لبعض مركبات هذه المجموعة من القلويدات.



شكل 4-7. التركيبات المختلفة لقواعد *necines* في قلويدات البيروليزيدين.

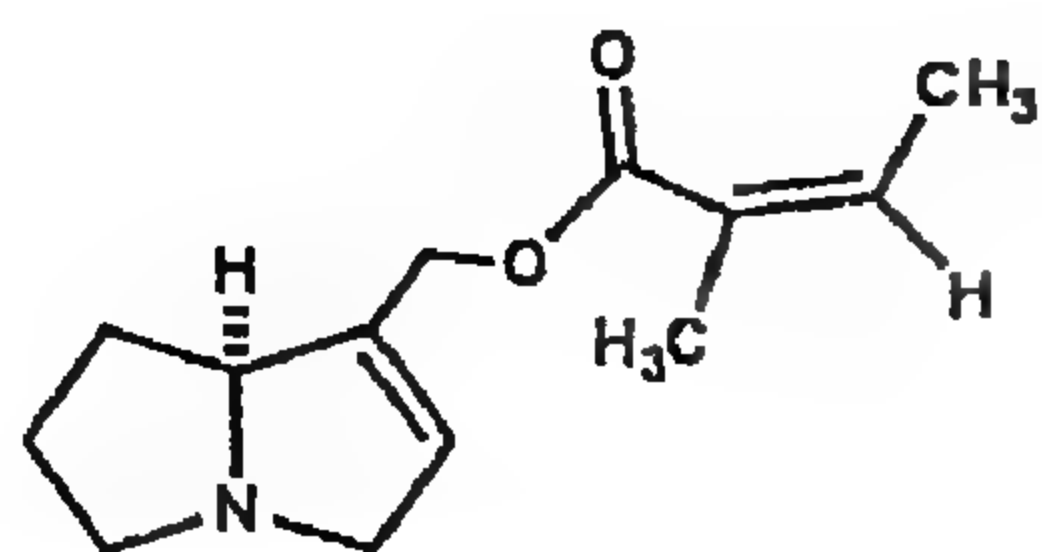
تخلق قلويدات البيروليزيدين أثناء ميٹابولزم الأحماض الأمينية، حيث تشتق قواعد *necines* من الحمض الأميني الأورنيثين *ornithine* والحمض الأميني الأرجينين *arginine* من خلال نواتج وسطية *putrescine* و *homosperimidine*. في حين يشتق الجزء الحمضي من الفالين *valine* و الحمض الأميني الليوسين *leucine*. تخلق قلويدات البيروليزيدين في صورة

N-oxides فى جذور أغلب النباتات المنتجة لهذه القلويدات، ثم تنتقل بعد ذلك إلى الأجزاء الخضرية وتتحول إلى الصور الأخرى تبعاً لنوع النبات.

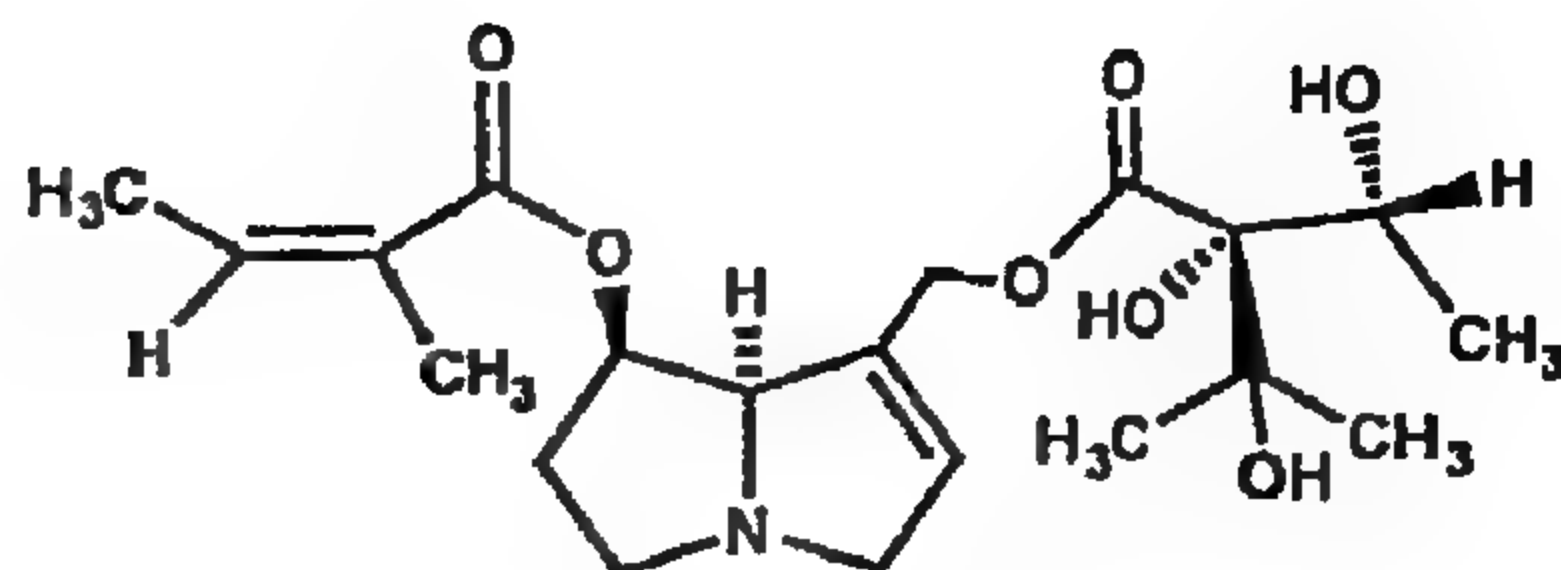
بصفة عامة يوجد خمس أنواع من قلويدات البيروليزيدين هي: senecionines و triangulotines و monocrotalines و lycopamines و phalaenopsines كما هي موضحة فى شكل 4-9.

يوجد حوالى 350 مركب معروف من هذه المجموعة توزع فى أكثر من 6 آلاف من النباتات أى ما يمثل 3% من النباتات الزهرية المعروفة. بالرغم من ذلك فإن هذه القلويدات تتركز فى بعض العائلات النباتية مثل العائلة المخبطية Boraginaceae والعائلة المركبة Asteraceae والعائلة البقولية Fabaceae والعائلة الأوركيدية Orchidaceae.

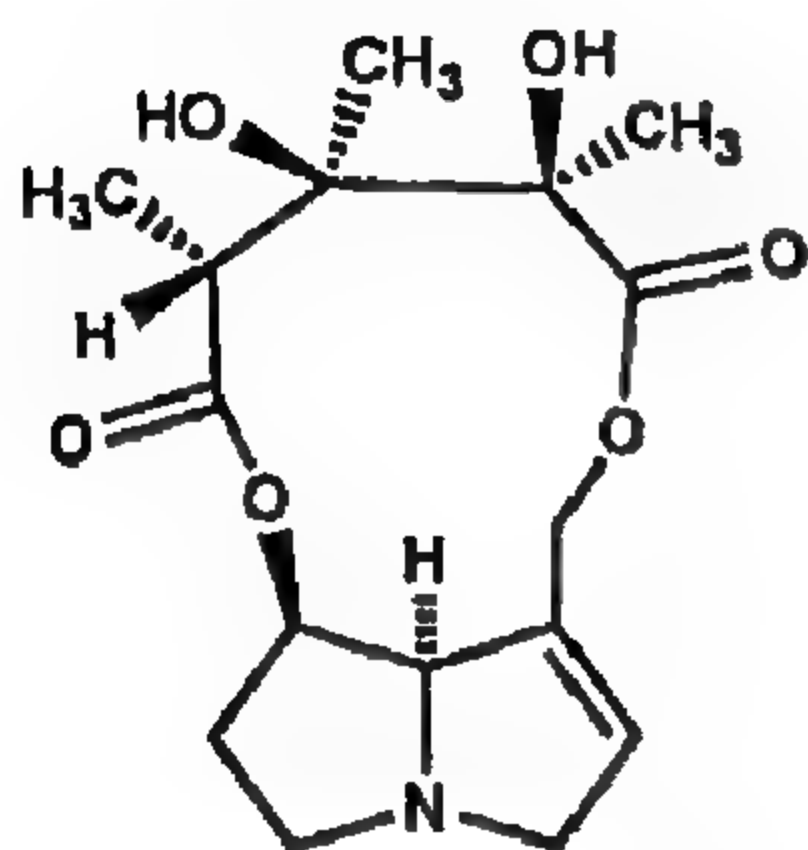
وتعتبر النباتات المحتوية على قلويدات البيروليزيدين من أوائل النباتات التى عرفت بتأثيرها السام. حيث أن مركبات البيروليزيدين أو النباتات المحتوية على هذه المركبات هي المسبب الرئيسى لموت الحيوانات الأليفة فى كل عام. كما أن هذه المركبات يمكن أن تدخل فى السلسلة الغذائية للإنسان عن طريق الحبوب الملوثة ببقايا النباتات التى تحتوى هذه المركبات. يحدث هذا التلوث للحبوب غالباً فى المناطق الجافة وقليلة الأمطار والتى تكون بيئة صالحة لنمو الحشائش التى تحتوى هذه المركبات. أول حالات التسمم حدثت فى عام 1920م فى مدينة كيب تاون فى جنوب أفريقيا نتيجة لتناول خبز مصنوع من قمح ربما كان ملوث بنبات *Senecio burchelli*. من الحالات المشهورة للتسمم هو تأثر أو تسمم أكثر من 35 ألف شخص فى أفغانستان كنتيجة لتلوث الحبوب بنبات من جنس *Heliotropium*.



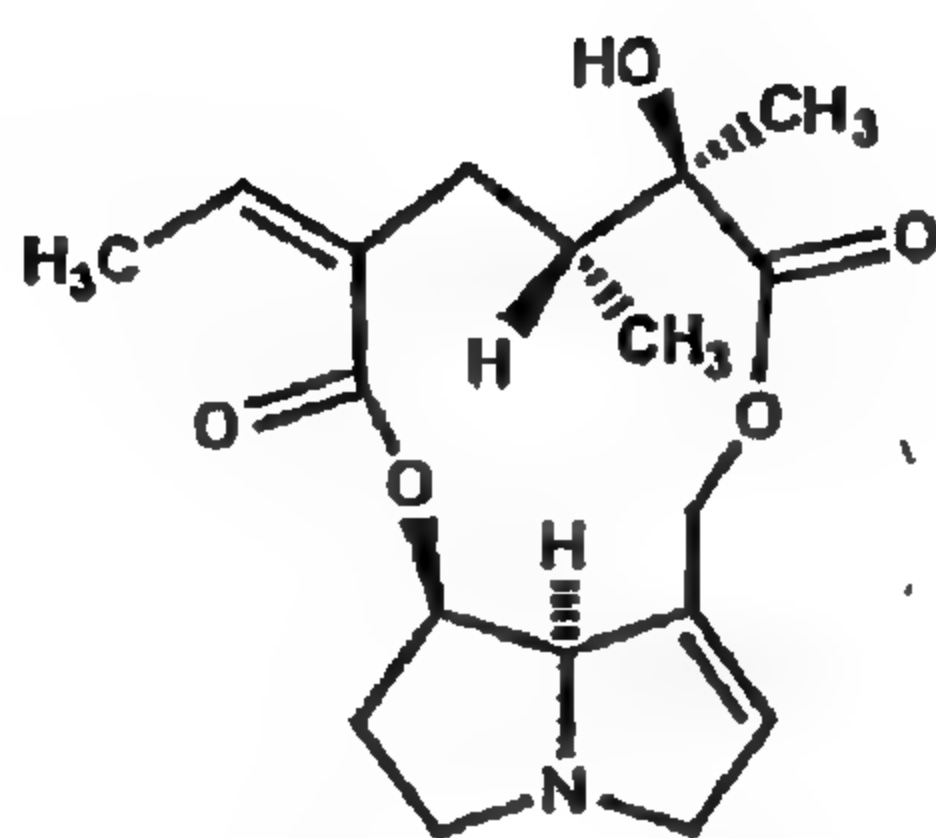
9-Angeloylretronecine



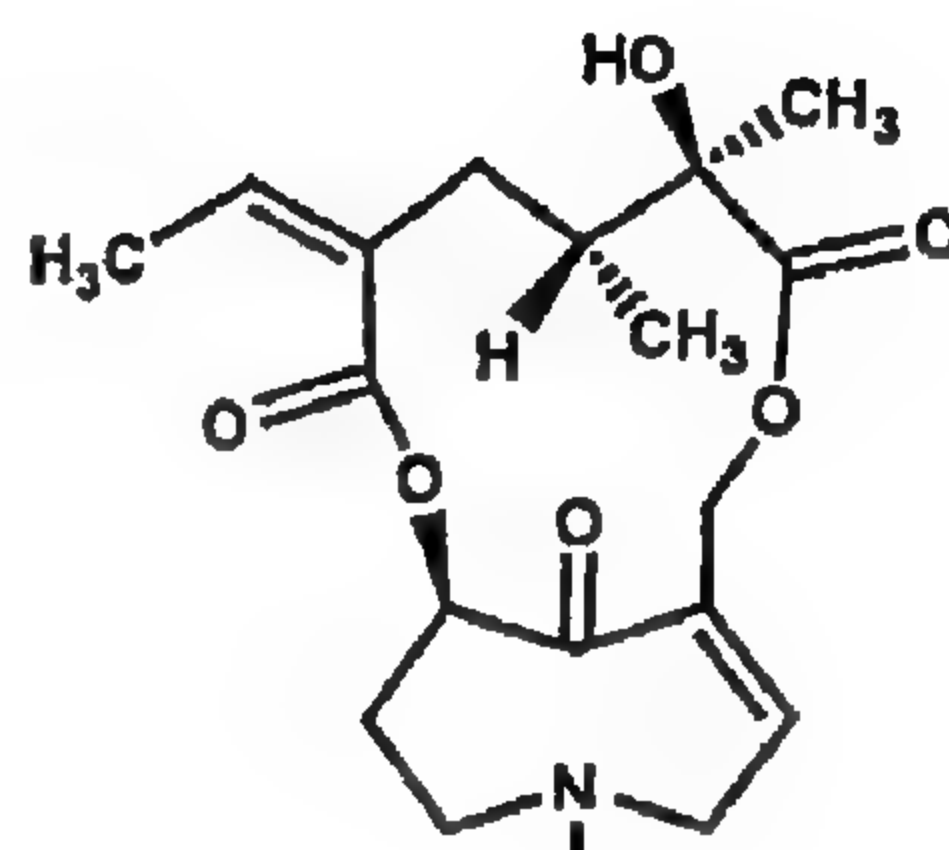
Echlmidine



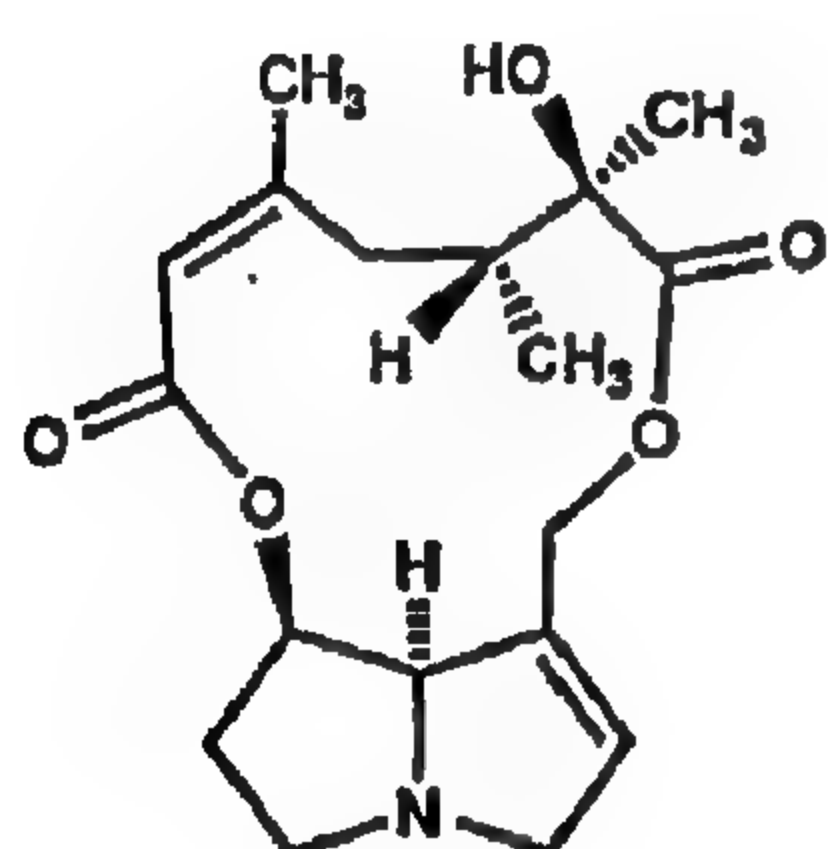
Monocrotaline



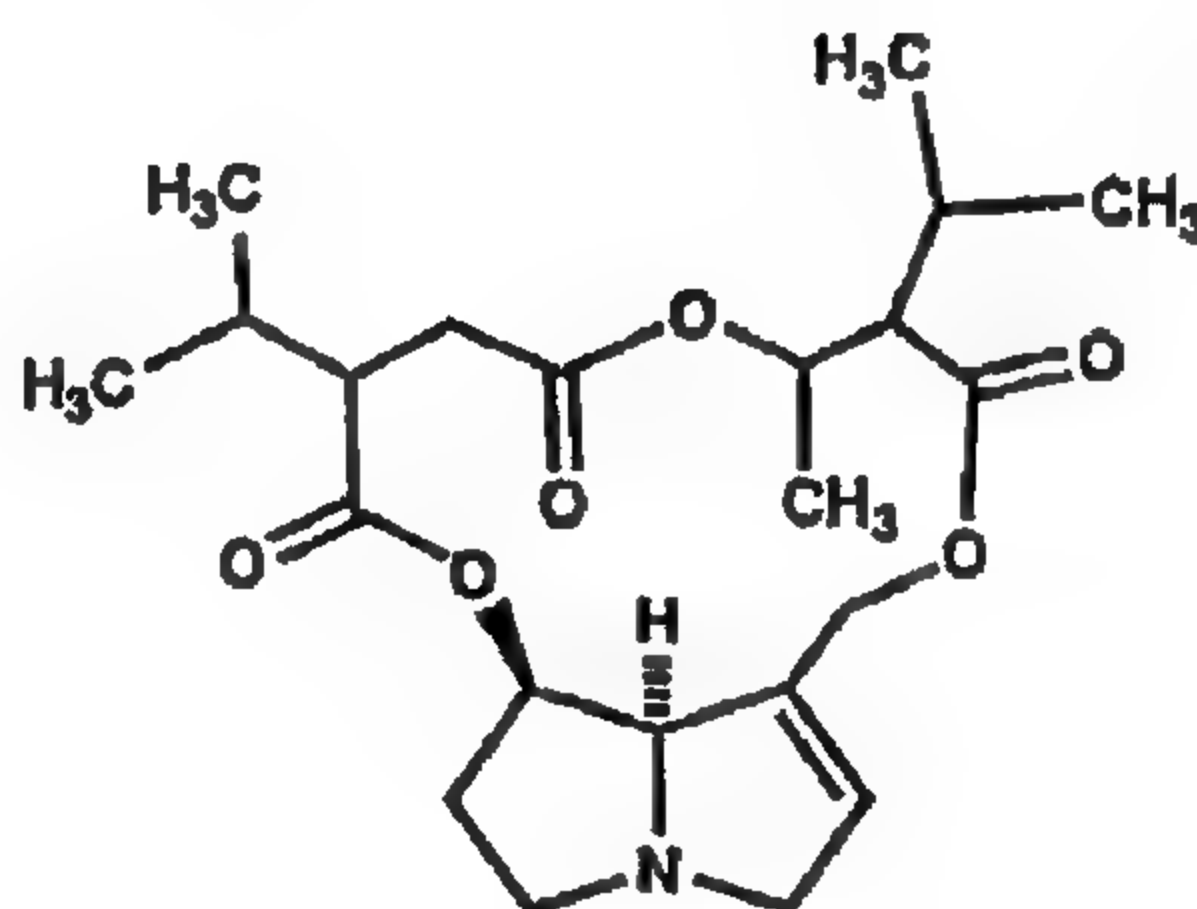
Senecionine



Senkirkine

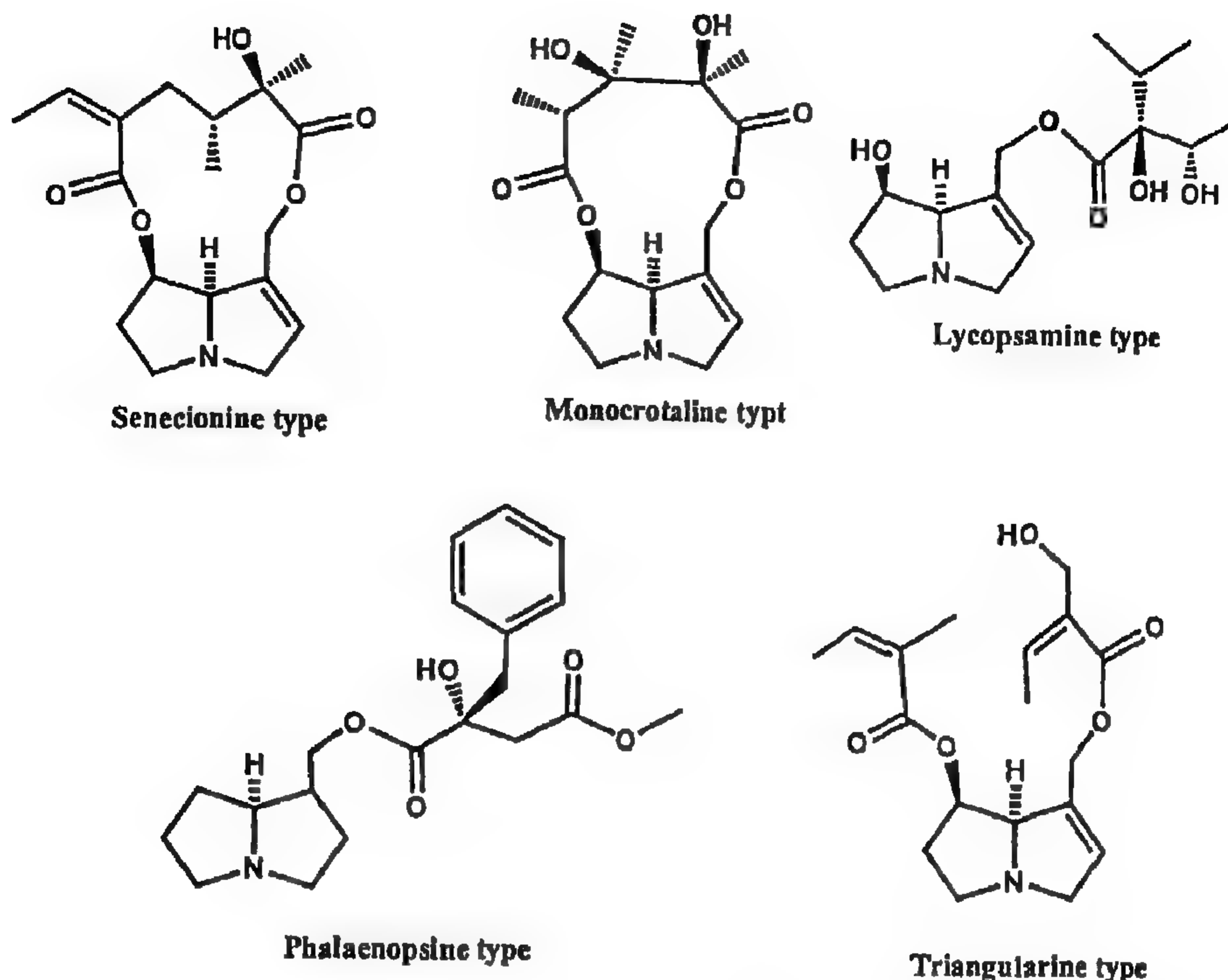


Doronine



Parsonsine

شكل 8-4. أمثلة للتركيب الكيميائي لبعض قلويدات البيروليزدين توضح الأشكال المختلفة للجزء الحمضي necics لهذه المركبات.



شكل 4-9. الأقسام الرئيسية لقلويدات البيروليزيدين.

العديد من قلويدات البيروليزيدين سامة للكبد hepatotoxic. وتسبب حدوث الطفرات mutagenic وكذلك السرطان carcinogenic ، كما يمكن أن تسبب إنسداد الوريد الكبدى والذي يسبب تليف الكبد والذي بدوره يؤدي إلى فشل الكبد. والسبب الرئيسى للتسمم بواسطة قلويدات البيروليزيدين كما ذكر سابقاً هو تلوث الحبوب بالنباتات التى تحتوى هذه القلويدات وتناول وهضم الأعشاب المحتوية على هذه القلويدات. ملامح التركيب الكيميائى المسئول عن الفعل السام لهذه المركبات هو وجود رابطة مزدوجة بين ذرتى الكربون 1 و 2 فى الهيكل القاعدى ووجود مجموعتى هيدروكسيل على ذرة الكربون 7 وذرة الكربون رقم 9. وحدثت أسترة لواحدة من مجاميع الهيدروكسيل على الأقل مع سلسلة كربونية متفرعة. فى العديد من الفقاريات والحشرات فإن القلويدات التى فى صورة N-oxides يحدث لها إختزال فى الأمعاء إلى القواعد الحرة وبعد

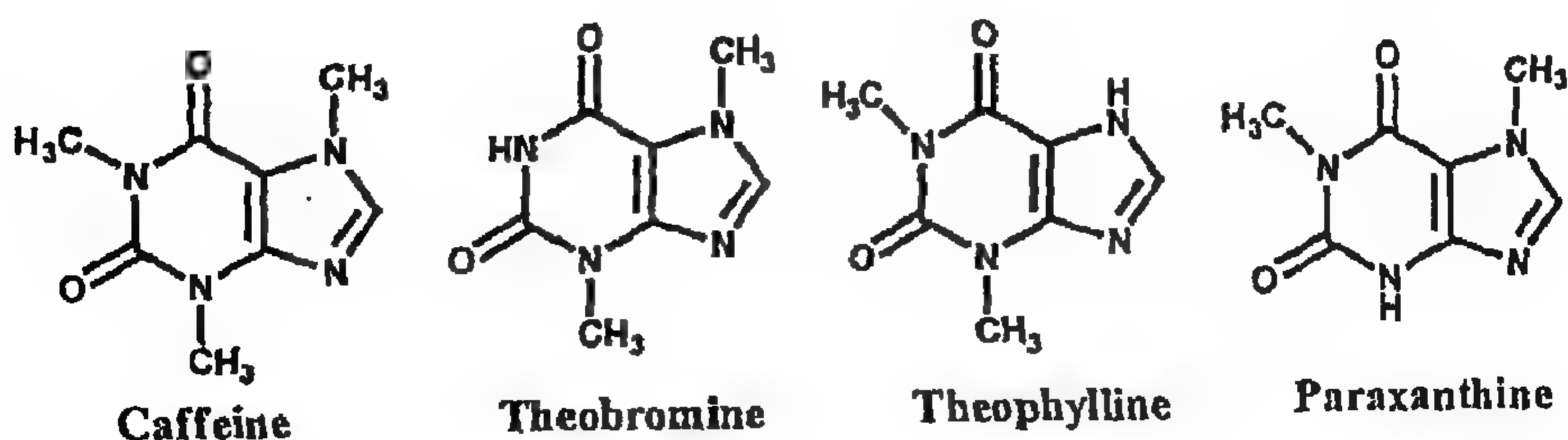
ذلك يحدث لها إمتصاص ثم تنشيط بواسطة إنزيم cytochrome p450-dependent monooxygenase في الكبد إلى صورة أكثر نشاطاً reactive في التفاعل هي dehydropyrrolizidine والتي تتفاعل مع الجواهر المحبة للشحن الموجبة nucleophilic groups في البروتين والأحماض النووية.

بالرغم من سمية مركبات البيروليزيدين نجد أن العديد من الحشرات تتغذى على النباتات التي تحتوي هذه المركبات. العديد من الفراشات والسوس والخنافس لها القدرة على تحتجز أو تخزن هذه المركبات داخل أجسامها كوسائل دفاع كيميائية ضد المفترسات. بعض الحشرات الكاملة لرتبة حرشيفية الأجنحة Lepidoptera تتناول بعض النباتات المحتوية على قلويدات البيروليزيدين وهذا السلوك المسمى pharmacophagy. وفي أمعاء هذه الفراشات فأن قلويدات N-oxides يحدث لها إختزال وتمتص كقواعد حرة وفي داخل اللمف hemolymph يحدث لها إزالة سمية بالأكسدة إلى مركبات ذائبة في الماء في صورة N-oxides والتي لا تعمل لمواد تفاعل لإنزيم cytochrome p450 والذي يعمل على زيادة نشاطها. بالإضافة إلى دورها كمواد دفاعية داخل الفراشات فإنها تلعب دوراً آخر في عمليات التزاوج حيث أن ذكور الفراشات تستخدم قلويدات البيروليزيدين لتخليق فورمون hydroxydanaidal لترسلة لإناث الفراشات. أثناء تغزل ذكور فراشة *Utetheisa ornatix* تنتقل قلويدات البيروليزيدين المخزنة في جسمها كهدية الزواج إلى الأنثى. إناث هذه الحشرة تنقل القلويدات الخاصة بها والمنتقلة لها خلال التزاوج إلى كتل البيض لتحمي الفقس الناتج.

ج. قلويدات البيورين Purine alkaloids

قلويدات البيورين تشتق من مركب xanthine ومن أشهر الأمثلة لهذه المركبات الكافيين caffeine والثيوبرومين theobromine وهناك بعض المركبات الأخرى مثل الثيوفيللين theophylline و الباراكسانثين paraxanthine كما هو موضح في شكل 4-10. المشروبات مثل الشاي والقهوة والكاكو والكولا يرجع تأثيرها المنبهة إلى هذه المركبات ، فعلى سبيل المثال نجد أن الكافيين ينبه الجهاز العصبي المركزي وله تأثير ضعيف على إدرار البول في حين Theobromine يعمل بطريقة عكسية فهو مدر للبول وله تأثير ضعيف على الجهاز العصبي. ال theophylline له تقريباً خصائص الكافيين لكنه مدر للبول أكثر.

مركبات البيورين على عكس العديد من أقسام المركبات الطبيعية توجد في نباتات ليست لها علاقة تقسيمية ببعضها البعض، فنجد أن نبات القهوة أو *Coffea arabica* من عائلة ريوبيسيا Rubiaceae والشاي *Camellia sinensis* من عائلة Theaceae و الكاكو *Theobroma cacao* من عائلة Sterculiaceae و نبات المته 'mate' أو نبات *Ilex paraguariensis* من عائلة Aquifoliaceae والكولا cola أو *Cola nitida* من عائلة Sterculiaceae ونبات guarana أو *Paullinia cupana* من عائلة Sapindaceae.

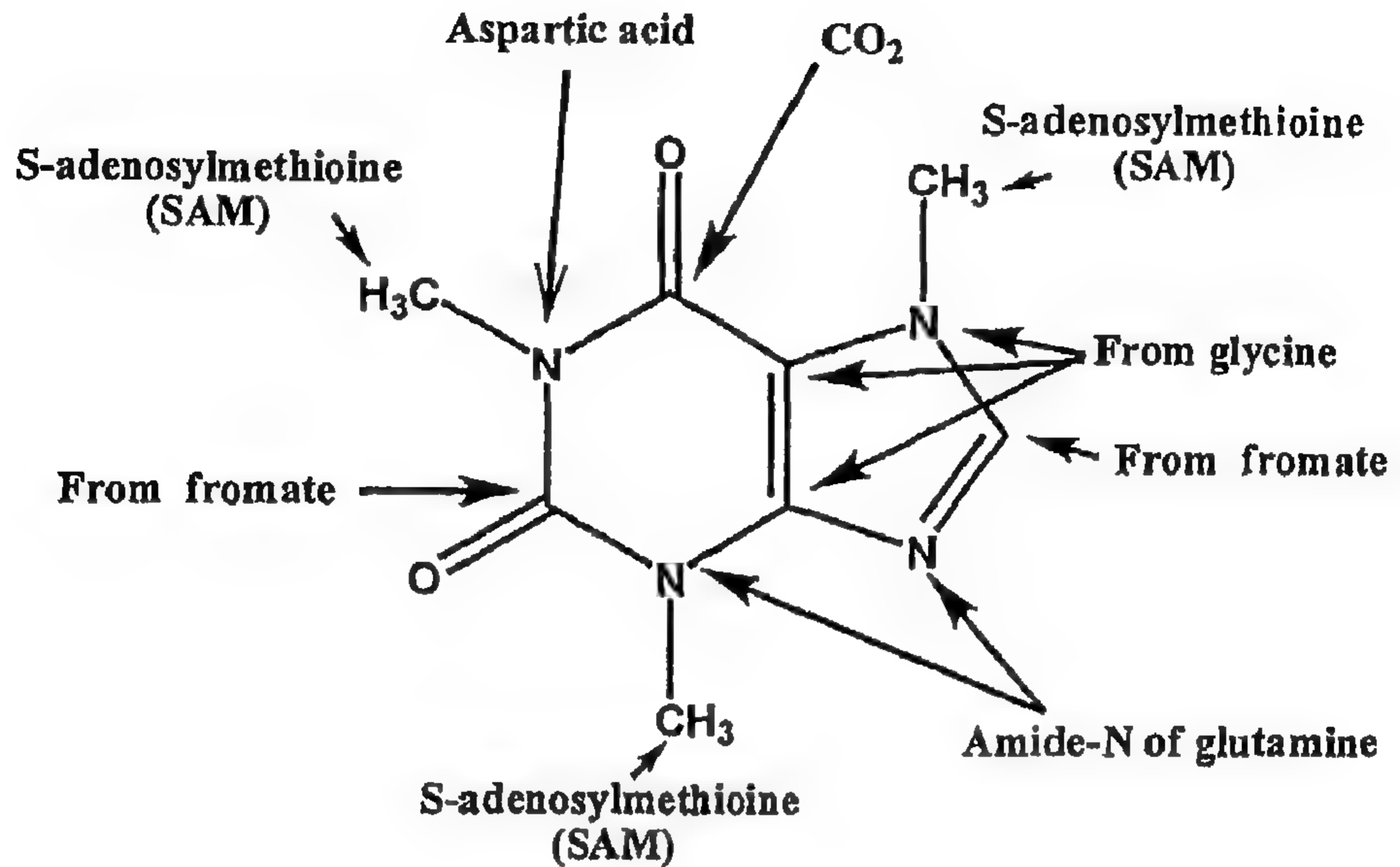


شكل 4-10. التركيب الكيميائي لأهم قلويدات البيورين.

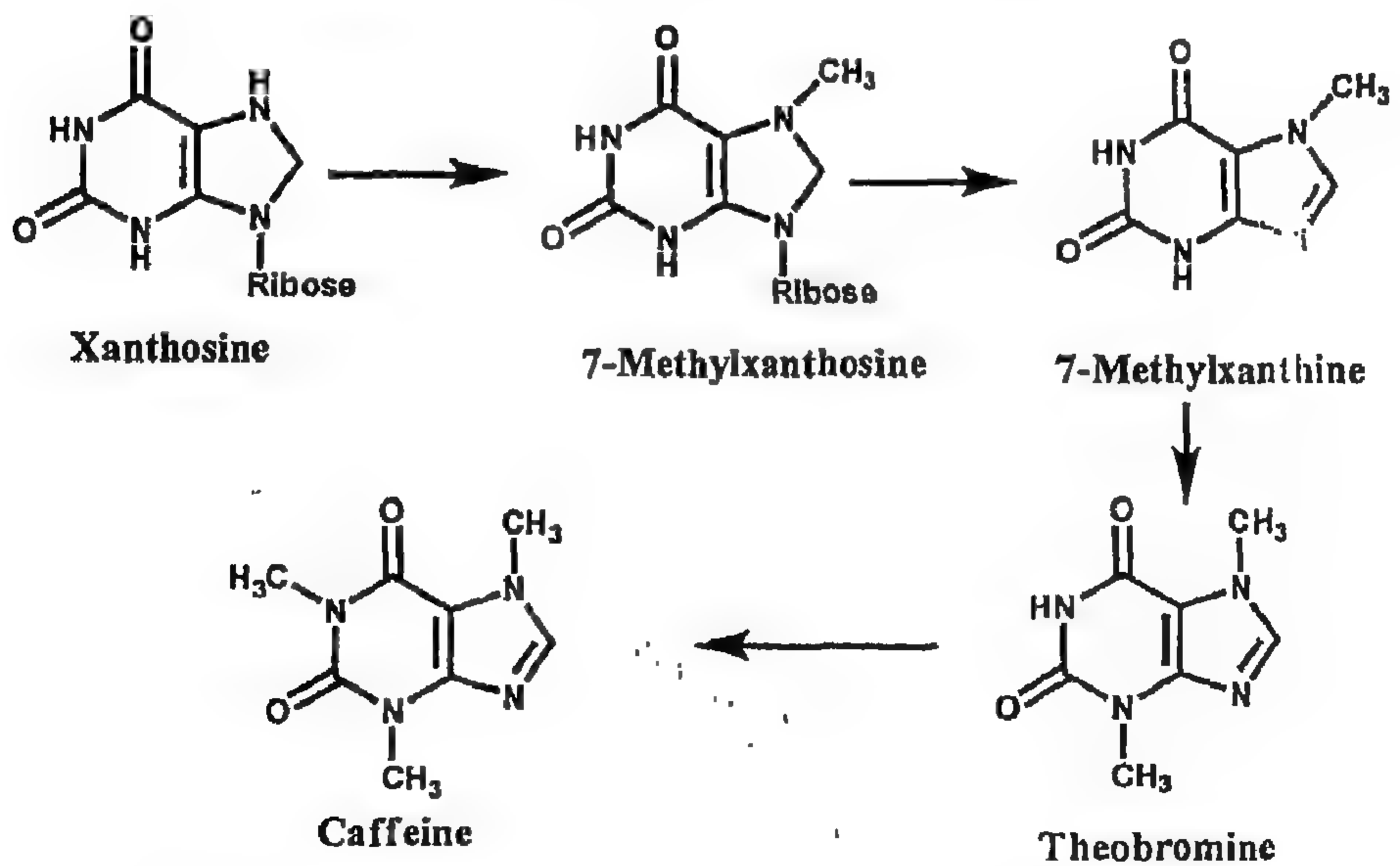
تخلق قلويدات البيورين أثناء ميتابولزم النيكلوسيدات. الهيكل الأساسي للبيورين يخلق من عدد من الجزيئات الأولية primary molecules والتي تشمل حمض الأسباريك L-aspartic acid والجلوتامين L-glutamine والجليسين L-glycine والفورمات formate كما هو موضح فى شكل 4-11. ويخلق الكافيين من قواعد البيورين مثل hypoxanthine و adenine و Juanine ويوضح شكل 4-12 تكوين الكافيين caffeine والثيوبرومين theobromine.

يعتبر الكافيين هو أكثر مركبات البيورين إستعمالاً وتواجداً وتحتوى بذور القهوة على 1-2% من الكافيين فى حين أوراق الشاي الأخضر الصغيرة تحتوى من 2-3%. الكافيين منبه مركزى للجهاز العصبى ويستهلك بكميات كبيرة فى القهوة والشاي والمشروبات الغازية. وكما يستخدم كدواء للبرد وكمسكن. متوسط الإستهلاك القهوة اليومى للإنسان البالغ 280 مجم كافيين. ويتحتوى كوب القهوة المفلتر على 140 مجم كافيين وكوب الشاي الأسود على 80 مجم كافيين. بجانب الكافيين يوجد أيضا مركب الثيوفيللين theophylline وهو مركب هام حيث أن له تطبيقات فى العلاج مثل علاج الربو حيث أن له تأثير على الشعب الهوائية.

طريقة فعل الكافيين وغيره من مركبات البيورين هى غلق مستقبلات adenosine والذي ينتج عنه تحرر الناقلات العصبية neurotransmitters. وعلى التركيزات العالية إنزيم phosphodiesterase والذي يحلل cyclic adenosine monophosphates يحدث له تثبيط لكن هذه التركيزات فى الدم لا يمكن الوصول إليها بإستهلاك المشروبات التى تحتوى على الكافيين. حديثاً تم التركيز على الكافيين حيث وجد أن شاربى القهوة أقل عرضة لمرض الباركنسون Parkinson's disease.



شكل 4-11. نواتج الميتابولزم الأولية الداخلة في تخليق الكافيين.



شكل 4-12. تخليق الكافيين و theobromine من مركب xanthosine.

للنباتات التي تحتوى على قلويدات البيورين أهمية تجارية كبيرة حيث يصنع منها عدد من المشروبات وكذلك تدخل فى صناعات النكهات وغيرها، ومن أمثلة هذه النباتات القهوة والشاي والكاكاو والكولا وغيرها.

الكولا: الكولا Cola التجارية تتكون من فلقات البذور الجافة لعدد من الأنواع من الكولا *Cola species* والتي توجد فى غرب افريقيا وغرب الهند والبرازيل وجزر الجاوة. لون البذور الطازجة يختلف حسب النوع فهى فى *C. acuminata* بيضاء أو قرمزية وتكون فى *C. astrophora* حمراء وفى *C. alba* بيضاء وفى *C. vera* تكون حمراء أو بيضاء. بذور الكولا تحتوى من 1-2.5% من الكافيين وكميات قليلة من الثيوبرومين theobromine والتي يمكن أن تكون فى صورة حرة أو مرتبط جزئياً. كذلك تحتوى بذور الكولا على 5-10% من التانينات tanins خاصة catechol و epicatechol. تعتبر الكولا من المنبهات كما تدخل كمكون فى العديد من المشروبات الغازية.

الكاكاو: بذور الكاكاو Cacao seeds يتم الحصول عليها من نبات *Theobroma cacao* وهى شجرة إرتفاعها يتراوح من 4-6 متر وتنتج فى بعض دول أمريكا الجنوبية مثل الإكوادور وكولومبيا والبرازيل وفينزويلا وغينيا ووسط أمريكا وغرب الهند وغرب أفريقيا. عرفت الكاكاو فى المكسيك منذ زمن بعيد وتم تحضير زبدة الكاكاو فى عام 1695م. يحتوى لب بذور الكاكاو على 0.9-3% من theobromine فى حين تحتوى القشور على 0.19-2.98% من هذا المركب، وتحتوى البذور على 0.05-0.36% من الكافيين. ويتم إنتاج theobromine من قشور الكاكاو للإستعمال التجارى وذلك بالإستخلاص بالماء ثم الترشيح ثم ترسب التانينات بواسطة خلات الرصاص والتبخير والتجفيف ثم يستخلص theobromine بواسطة الكحول ثم التنقية بالبلورة فى الماء. تستخدم الكاكاو كغذاء وكمادة منشطة وكمادة مدرة للبول. أما مركب

theobromine فهو يستخدم كمدر للبول وله تأثير أقل على الجهاز العصبي المركزي من الكافيين. مشابه theobromine وهو theophylline له تأثير مدر للبول أقوى منه. زيت theobromine يستخدم في العقاقير بصفة رئيسية كمادة حاملة *suppository base*.

القهوة: القهوة هي بذور نبات *Coffea arabica* وبعض الأنواع الأخرى من جنس *Coffea* تحتوى بذور القهوة على 1-2% من الكافيين والتانينات و chlorogenic acid والدهن والسكر. القهوة الجاهزة تكون عبارة عن لب البذور الناضجة والجافة والمحمصة لعدد من الأنواع تشمل *C. arabica* و *C. leberica* و *C. canephora* ، ولونها بني غامق تكون صلبة وهشة بيضاوية الشكل أو مستوية محدبة طولها حوالى 1 سم. القهوة لها رائحة وطعم مميزين. وتتكون القهوة من 1-2% كافيين و 0.25% trigonelline و 3-5% تانينات و 15% جلوكوز ودكستيرين و 10-13% دهون و 10-13% بروتين. وتستخدم القهوة للتخسيس وكمنبه ومدرية للبول. والقهوة أصلها من إثيوبيا وكانت الثمار تستخدم فى السابق فى الغذاء بواسطة البدو. البن المحمص كان يتم تخميره عند العرب وذلك من سنة 1000م لتحضير مشروب القهوة، وتم جلبه إلى أوروبا عام 1600م فى صورة kahveh وبعد ذلك أصبحت القهوة والمقاهى منتشرة فى كل دول أوروبا.

الشاي Tea: الشاي هو أوراق نبات *Camellia sinensis* وهو عبارة عن شجرة تزرع فى الهند وسيرلانكا وشرق أفريقيا والصين واليابان وموريشيوس. الأوراق تحتوى على إنزيم thease وهو مخلوط إنزيمات تحتوى oxidase. إنزيم oxidase يمكن أن يتحطم بالبخار لمدة 30 ثانية. يحتوى الشاي 1-5% كافيين، 10-24% تانينات وكميات قليلة من theobromine و theophylline والزيت الطيار. تركيز القلويدات فى الأوراق يعتمد بشدة

على عمر النبات والموسم. الشاي الأسود يحضر من أوراق نبات الشاي المتخمرة في حين الشاي الأخضر يحضر من أوراق نبات الشاي المجففة بدون تخمير. أول من عرف شرب الشاي الصينيون في الألفية الأولى قبل الميلاد ثم نقل من الصين إلى اليابان في القرن الثامن الميلادي بواسطة الرهبان البوذيين. وبدأ شحن الشاي إلى أوروبا في 1606م.

الفوائد المحتملة لشرب الشاي الأخضر والأسود أخذت حيزاً واسعاً من الإهتمام. الشاي يحتوى على الكافيين ومخلوط من الفينولات العديدة والتي لها تأثير مضاد للأكسدة قوى. وتشمل الفوائد ما يلي: معاملة أو التغلب على الحديد الزائد وهو مرض وراثي يسمى haemochromatosis. علاج العمى الناتج عن مرض السكر. تقليل الإصابة بمرض قلة تدفق الدم بواسطة القلب. كما أنه يثبط نمو أوعية لموية جديدة.

الجوارانا guarana: هذا النبات هو *Paullinia cupana* ويذور هذا النبات تجمع برياً أو تزرع لهذا الغرض في منطقة الأمازون ويتم إعداد لب البذور وتطحن وتحضر في صورة عجينة مع الماء والنشا وبعض الإضافات الأخرى وتعمل في صورة أشكال مناسبة ويجفف في الشمس أو على النار وهذه البذور تحتوى على 2.5-7% كافيين وبعض مركبات xanthine الأخرى و12% من التانينات. هذا النبات يشبه القهوة والشاي في فعله ويستخدم في صورة بودرة بكثافة في أمريكا اللاتينية مع الماء لعمل شراب. في الدول الغربية يستخدم هذا النبات للتغلب على التعب والتخسيس وفي علاج الإسهال.

المتة mate: يسمى هذا النبات شاي الباراجواى Paraguay tea وهو عبارة عن أوراق نبات *Ilex paraguarensis*. يحتوى هذا النبات على 2% من الكافيين ويستخدم كمنبه و مدر للبول وملين ومسهل ومسبب للعرق.

٤. قلويدات الأيزوكينولين Isoquinoline alkaloids

تنقسم هذه المجموعة من المركبات إلى قسمين الأول هو قلويدات benzyloisoquinoline والثاني هو قلويدات Ipecac أو ما يطلق عليها terpenoid-isoquinoline.

أولاً: قلويدات Benzyloisoquinoline

تشتق هذه القلويدات من جزيئين من الحمض الأميني التيروسين tyrosine، ويعتبر مركب (S)-reticuline هو المركب الوسطى المركزي في تخليق قلويدات benzyloisoquinoline. هذا المركب يحدث له عدد من عمليات إعادة التنظيم والتحويل والتعديل ليعطى الأقسام المختلفة لهذه المجموعة من المركبات وهي بالإضافة إلى benzyloisoquinoline مجموعات aporphine و bis-benzyltetrahydroisoquinoline و phthalideisoquinoline و Morphinan و protoberberine و protopine و benzylophenanthride. شكل 4-13 يوضح التركيب الكيميائي لهذه المجاميع وأمثلة للمركبات التابعة لها. يوجد حوالي 2500 مركب معروف من هذه المجموعة حتى الآن. توجد مركبات هذه المجموعة في العائلة البرباريدية Berberidaceae والعائلة الدخانية Fumariaceae والعائلة الخشخاشية papaveraceae والعائلة الحوذانية Ranunculaceae وعائلة Menispermaceae وبعض الأنواع الأخرى.

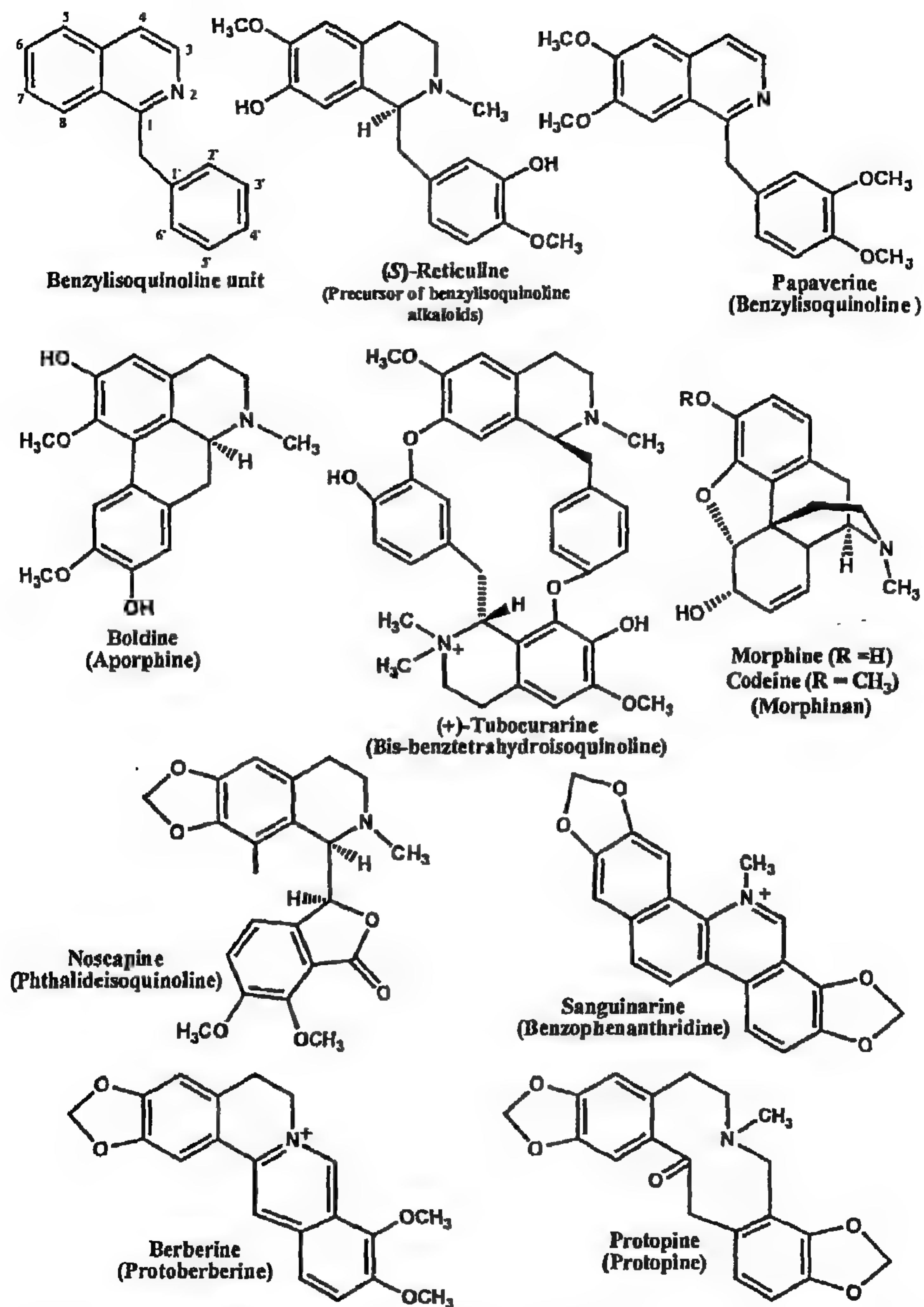
بعض مركبات benzyloisoquinoline لها نشاط علاجي قوى لذلك فهي لها استخدامات طبية مثل المورفين morphine الذي يستخدم كمسكن والكوديين codeine الذي يستخدم كمسكن ومضاد للسعال و tubocurarine الذي يسبب إسترخاء العضلات و sanguinarine الذي له تأثير مضاد

للميكروبات ومضاد للإلتهابات. نتيجة التنوع التركيبى لهذه المجموعة يتوقع أن لها طرق فعل بيولوجى مختلفة ومتنوعة. فنجد أن المورفين والكوديين محفزات على المستقبلات الأفيونية μ -, δ -, κ -opioid receptors والتي غالبا هي هدف للمركبات الداخلية مثل *enkephalines* و *endorphins* و *dynorphines*. أما مركب *tubocurarine* والذي هو المركب الفعال في الرماح السامة من نبات *Chondrodendron tomentosum* والذي موطنه حوض الأمازون فهو مضاد antagonist لمستقبلات الأسيتايل كولين النيكوتينية *nicotinic acetylcholine receptors* في النهايات العصبية العضلية. لذلك يستخدم هذا المركب لعمل إسترخاء تام للعضلات قبل العمليات الجراحية. ونتيجة لوجود ذرة النيتروجين الرباعية فإن هذا المركب ضعيف الإمتصاص ولذلك يتم حقنة في الوريد. مركب *sanguinarine* يتفاعل مع المجاميع سالبة الشحنة والمجاميع المحبة للشحن الموجبة في البروتين ويثبط عدد من الإنزيمات مثل $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ بالإضافة أنه يقتحم أو يدخل في الحمض النووى DNA وذلك لتركيبه المسطح *planar structure*.

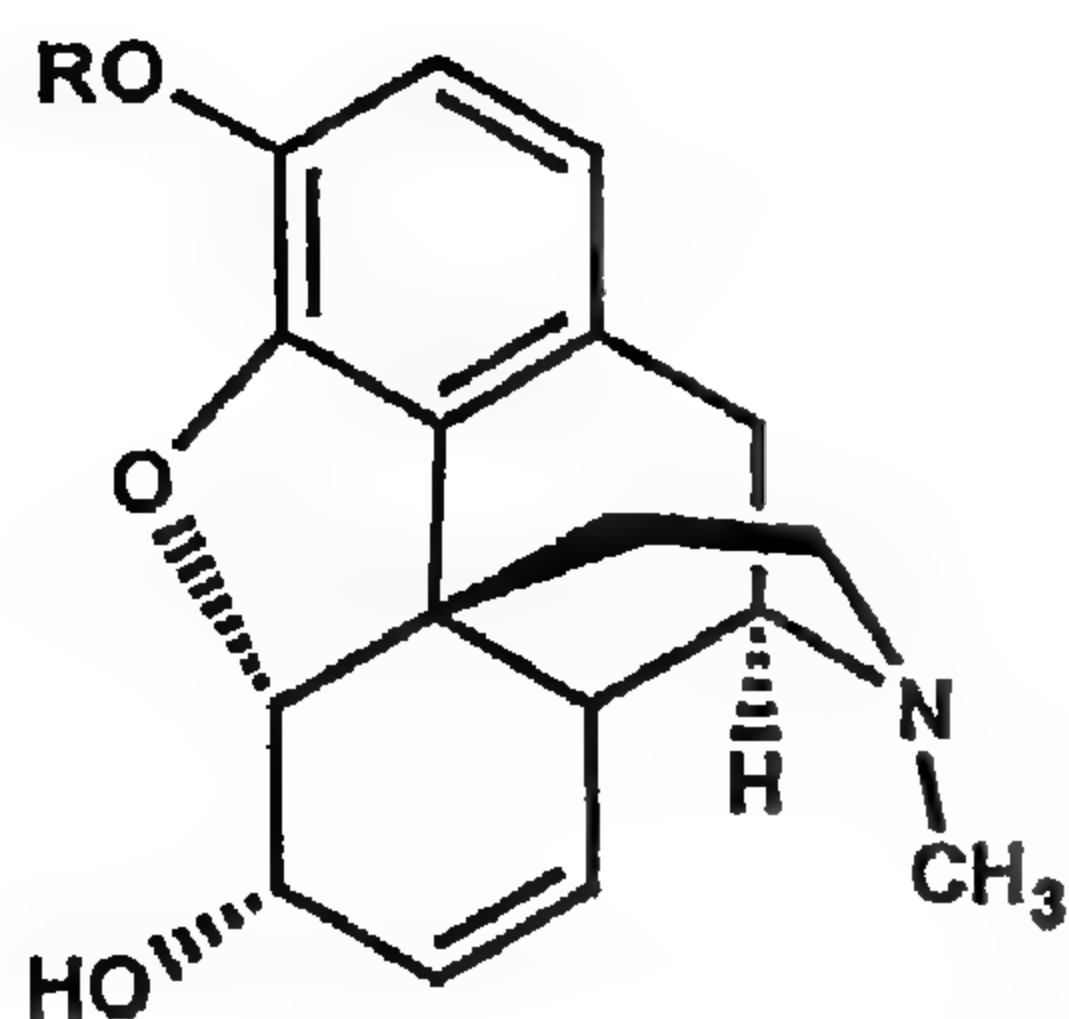
الأفيون *opium poppy* أو *Papaver somniferum* هو نبات طبى هام له تاريخ غنى بالأحداث الهامة. المادة اللبنة في كبسولات *P. somniferum* غير الناضجة تحتوى على 80 مركب من قلويدات الأيزوكينولين *isoquinoline*. المركب الرئيسى هو المورفين *morphine* (4-21%) يلية *codeine* و *thebaine* و *papaverine* و *narceine* (شكل 4-14). النبات الآخر الوحيد الذى يحتوى المورفين والكوديين هو *Papaver setigerum*.

منشأ الأفيون هو منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط. ومن أوائل ما كتب عن الأفيون وزراعته وحصاده كانت موجودة في الألواح الطينية السومرية والتي يعود تاريخها إلى 3000 سنة قبل الميلاد. عند اليونانيين القدماء كان

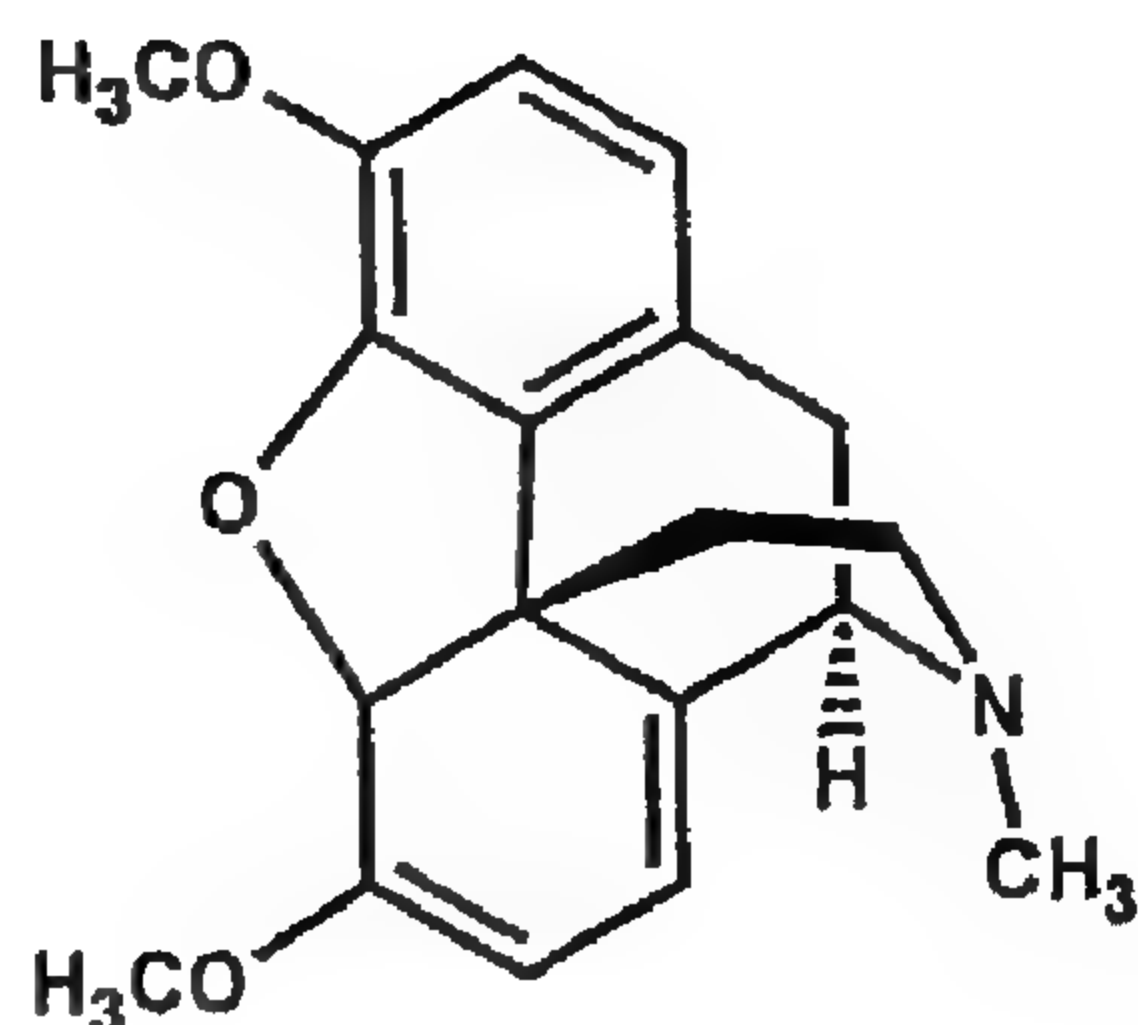
الأفيون يستخدم فى الأغراض الطبية والطقوس. كلمة "opium" مشتقة من الكلمة اليونانية القديمة "opos" والتي تعنى العصير اللبني للنباتات. الأخوان التوأمان Hypnos و Thanatos وهما ألهة الأغريق للنوم والموت عادة ما يتم رسمهما مع كبسولات الأفيون. الأفيون ذكر بواسطة هوميروس فى الإلياذة وكذلك بواسطة علماء الأغريق المشهورين أبقرط وجالينوس. فى الإمبراطورية الرومانية القديمة أكتسب الأفيون أهمية كبيرة ليس فقط من الناحية الطبية ولكن كمادة سامة حيث يذكر أن Agrippina زوجة الإمبراطور كلوديوس قلت ابنه Britannicus بجرعة زائدة من الأفيون حتى يصبح أخية غير الشقيق وابنها نيرو هو الإمبراطور. ابن سينا Avicenna الطبيب والعالم العربى الشهير أوصى باستخدام الأفيون ونباتات عائلة ست الحسن كمسكنات وأدوية تخدير. التجار العرب نقلوا الأفيون إلى الصين حيث أستخدم أولاً بواسطة النخبة ثم بعد ذلك أصبح متاح لأغلب الصينيين بحلول نهاية القرن التاسع عشر. إرتفاع معدلات الإدمان بالأفيون أدى إلى حظره فى الصين لكن التجار البريطانيين أستمروا فى تهريبه إلى الصين وتصاعدت وتيرة الصراع فى حروب الأفيون من 1839-1842م و 1856-1880م والتي هزمت الصين وتم إجبارها على إستيراد الأفيون.



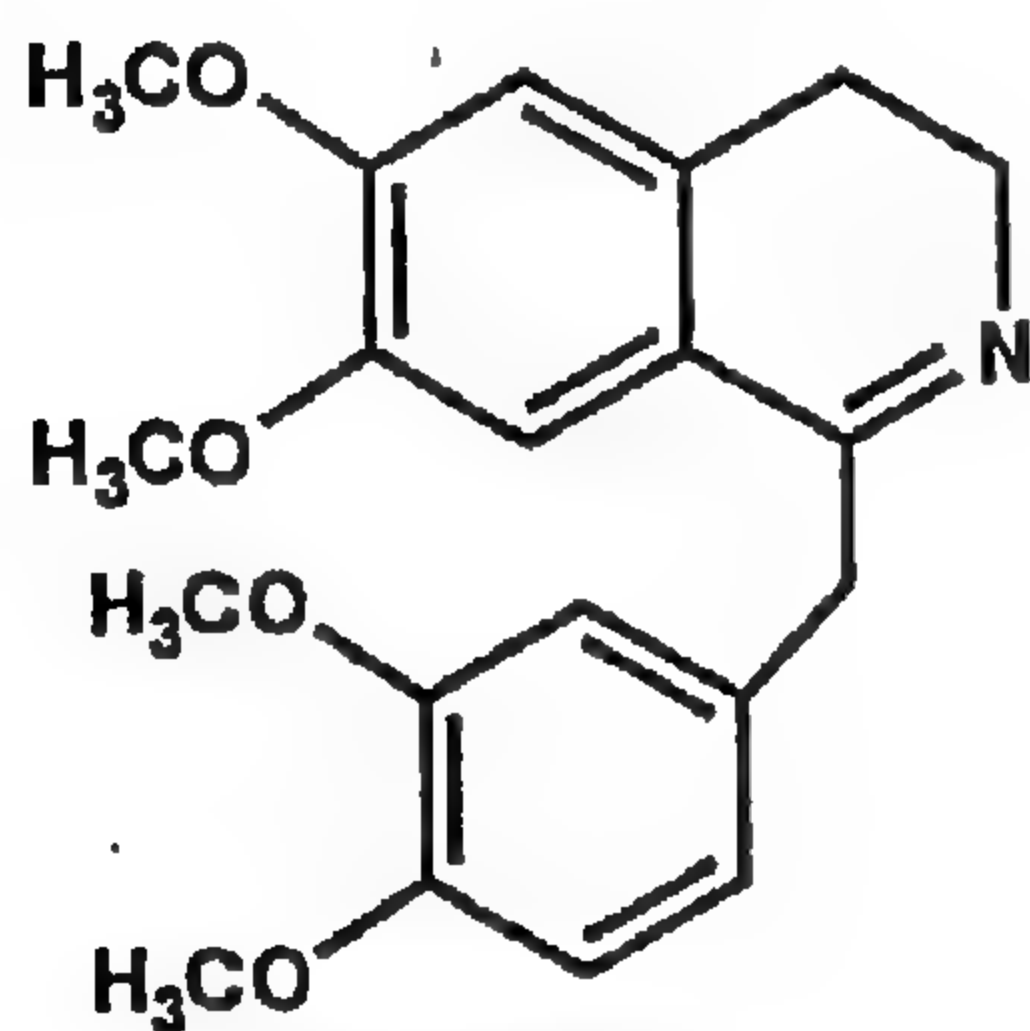
شكل 4-13. الأقسام المختلفة لقلويدات benzyloisoquinoline وأهم المركبات التي تتبع هذه الأقسام.



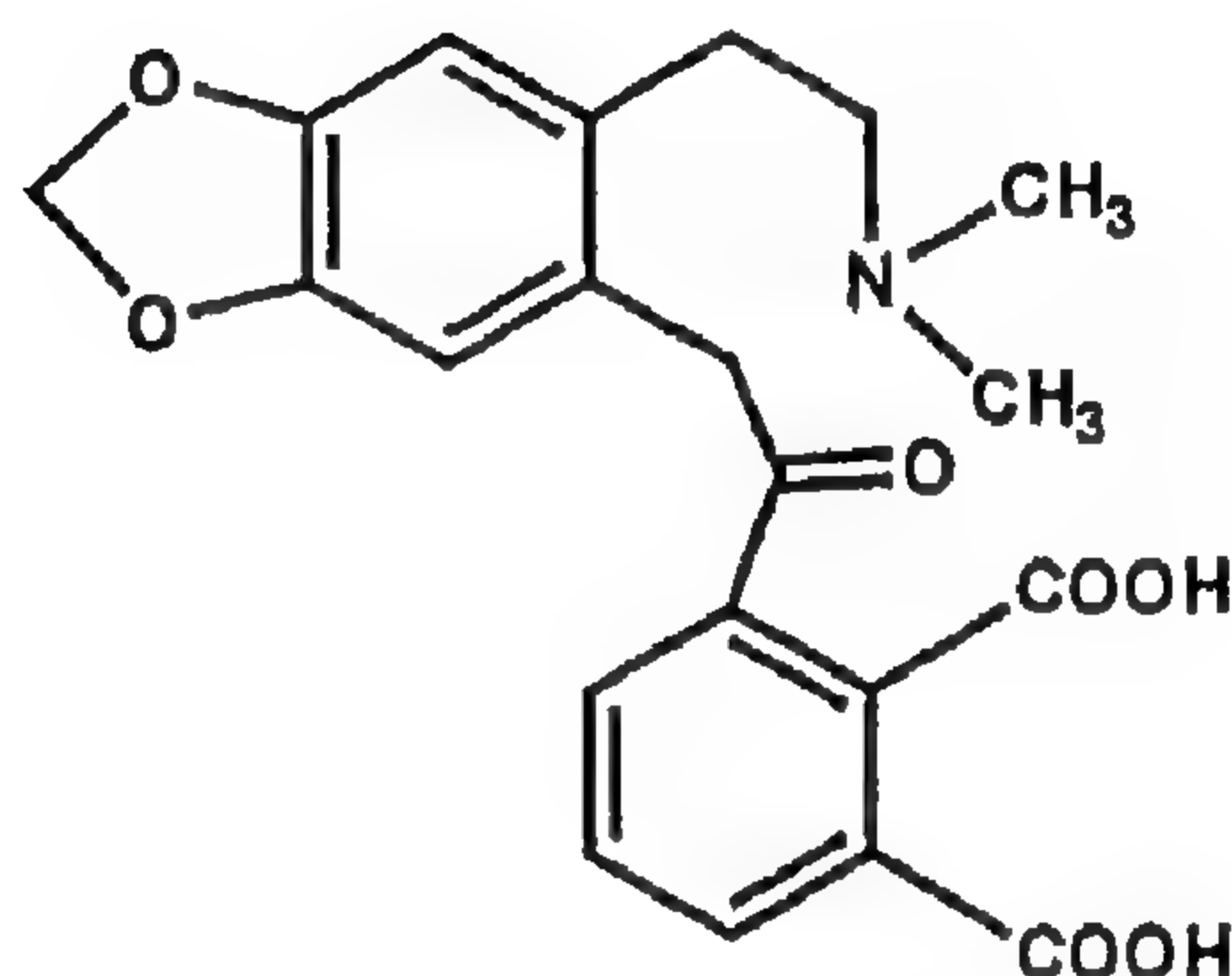
Morphine (R = H)
Codeine (R = CH₃)



Thebaine



Papaverine



Narceine

شكل 4-14. التركيب الكيميائي لبعض قلويدات المركبات
benzylisoquinoline الرئيسية في نبات الأفيون.

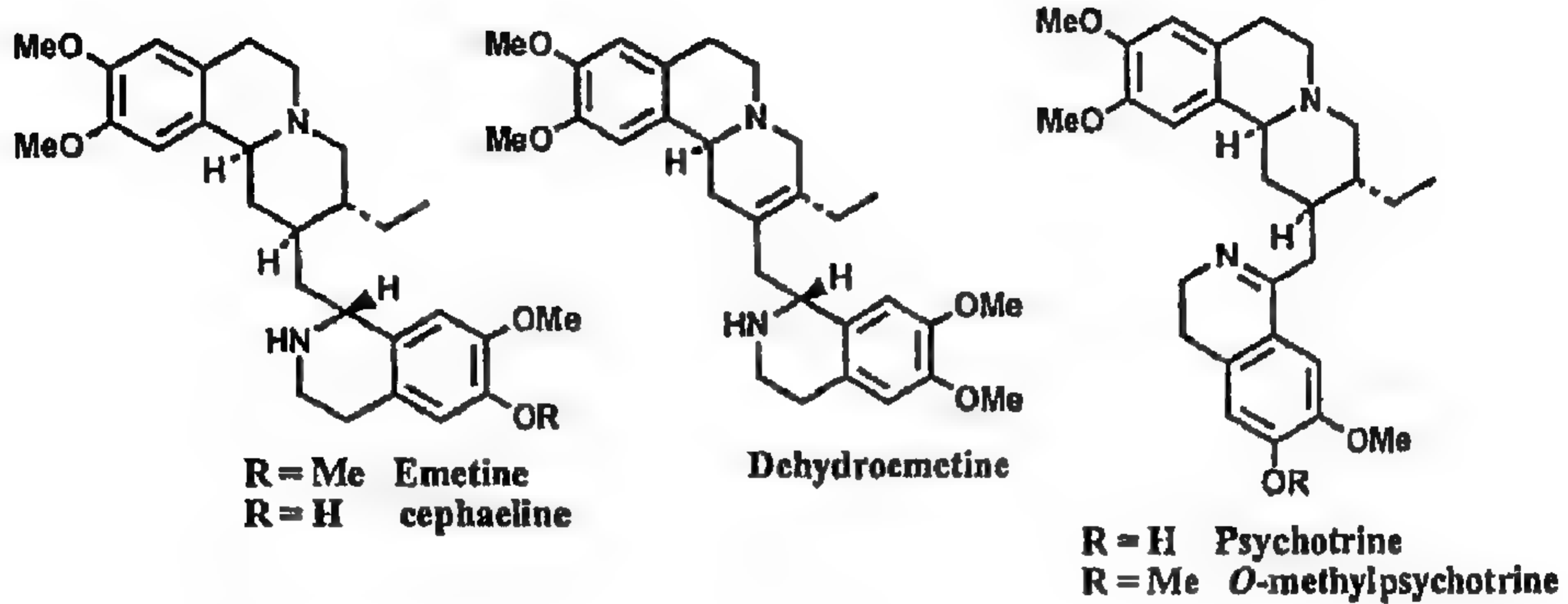
الخصائص المساعدة على النوم للمورفين تم التعرف عليها في عام 1806م بواسطة الصيدلي الألماني Friedrich Sertrüzer والذي نجح في عزل المورفين في صورة بلورية وسماه morphium نسبة إلى إله النوم في الرومان Morpheus. بعد أكثر من مئة سنة من عزل المورفين تم التعرف على التركيب الكيميائي وذلك بين عامي 1924-1925م بواسطة Gulland وRobinson. تحضير المورفين كان يواجه صعوبات كبيرة لوجود خمس مراكز غير متماثلة في الجزيء five stereocenters وتم إنجازها في عام 1952م بواسطة Gates وTschudi. وحيث أنه لا توجد طريقة إقتصادية

لتحضير المورفين والكوديين فإنه يتم عزل هذان المركبان من الجزء العلوى من نبات الأفيون *P. somniferum* . يزرع الأفيون بطرق شرعية فى الهند وتركيا وروسيا وأستراليا. لكن فى هذه الأيام هناك أفيون يزرع بطريقة غير شرعية معظمة (93%) فى أفغانستان وهناك كميات صغيرة فى شرق آسيا وأمريكا الجنوبية.

ثانياً: Ipecac alkaloids

قلويدات ipecac أو ipecacuanha تشتق من الحمض الأمينى التيروسين tyrosine والمونوترين secologanin ولذا تسمى terpenoid-isoquinoline يوجد هذا النوع من القلويدات فى نبات *Psychotria ipecacuanha* أو *Cephaelis ipecacuanha* ونبات *Cephaelis acuminata* من عائلة Rubiaceae. جذور وريزومات نبات *Cephaelis acuminata* هى مصدر المركبين cephaeline وemetine فى الوقت الحالى (شكل 4-15) ، وهذين المركبين لهما تأثير مسبب للقيء وطارده للبلغم وقاقل للأميبيا. يحتوى النباتين على قلويدات فى حدود 2-2.5% ، والمركبين الرئيسين هما emetine و cephaeline وتتراوح نسبتهما 1:2 فى نبات *Cephaelis ipecacuanha* و 2:1 إلى 1:1 فى نبات *Cephaelis acuminata* ، كما يوجد مركبان آخران بتركيز منخفض هما psychotrine و *O-methylpsychotrine* كما هو موضح فى شكل 4-15. التأثير المسبب للقيء لمركبى emetine و cephaeline ربما يرجع إلى التأثير على مستقبلات 5-hydroxypamine. مركب , emetine ومشتقه المحضر أو المصنع dehydroemetine استخدم ضد الأميبيا خاصة المسببة للإسهال، لكن هذان المركبان يسببان الغثيان لذلك تفضل بعض البدائل الأخرى عنهما. شراب ipecacuanha فيستخدم كمقيء فى حالات التناول العرضى

أو غير المقصود للسموم أما على الجرعات المنخفضة يستخدم مستخلص جذور *P. ipecacuanha* كطارط للبلغم.



شكل 4-15. التركيب الكيميائي لمركبات Ipecac alkaloids الهامة.

نبات *P. ipecacuanha* يوجد في الغابات الممطرة في أمريكا الجنوبية وكان يستخدم في البرازيل في الطب الشعبي وفي القرن السابع عشر تم إحضار النبات بواسطة التجار إلى فرنسا وبعدها مباشرة تم استخدامه في أوروبا ضد الإسهال. الطبيب البريطاني Thomas Dover حضر دواءً أو منتجاً خاصاً يحتوي على *P. ipecacuanha* والذي سمي بعد وفاته بـDover's powder ويتكون من جذور *P. ipecacuanha* والأفيون وكبريتات البوتاسيوم والذي استخدم كمسبب للعرق وفي علاج البرد والحمى.

هـ. قلويدات الأندول التريينية Terpenoid indole alkaloids

تعتبر هذه المجموعة واحدة من أكبر مجاميع القلويدات حيث يعرف منها حتى الآن ما يزيد عن ثلاثة آلاف مركباً. توجد هذه المركبات في عدد من العائلات النباتية، نذكر هذه المركبات في عائلات Apocynaceae و Loganiaceae و Rubiaceae. هناك تنوع كبير في التركيب الكيميائي لهذه المجموعة. في الواقع في جميع صور التركيب الكيميائي لهذه المجموعة نجد

أن الجزء المشتق من الحمض الأميني tryptamine يمكن التعرف عليه أما الجزء الباقي وهو يتكون من 9 إلى 10 ذرات كربون والذي أصله تريپتيني وهو secologanin. أى أن هذا القسم من المركبات يخلق من tryptophan و secologanin خلال المركب الوسطى 3γ-(S)-stricosidine. العديد من مركبات هذه المجموعة لها قيمة طبية ودوائية كبيرة. تنقسم هذه المجموعة إلى عدد من تحت الأقسام مثل Corynanthe type ومنها مركبات reserpine و ajmalicine وتحت مجموعة Ajmalan type ومنها مركب ajmaline وتحت مجموعة Bisindole type ومنها مركبات vinblastine و vincristine وتحت مجموعة quinolone type ومنها مركبات quinine و cinchonidine و camptothecine كما هو موضح فى شكل 4-16. وسنستعرض فيما يلى أمثلة لبعض النباتات الهامة من الناحية الطبية والتي تحتوى على قلويدات الأندول التريپينية.

قلويدات الراولفيا *Rauwolfia alkaloids*

الراولفيا هى الريزومات والجذور المجففة لنبات *Rauwolfia serpentina* والتي يتبع عائلة Apocynaceae والذي يعرف أيضا بـ snakeroot وهو شجيرة صغيرة توجد فى الهند وباكستان وبورما وتايلاند. بعض الأناس الأخرى والتي تستخدم تجارياً مثل *R. vomitoria* والتي يوجد فى أفريقيا الإستوائية وهو شجيرة صغيرة عند تناولها تسبب تقيء شديد ، وهناك جنس آخر هو *R. canescens* والذي يوجد فى الهند ومنطقة الكاريبى.

الراولفيا يستخدم فى أفريقيا من مئات السنين وفى الهند من أكثر من ثلاثة آلاف سنة حيث أنه مذكور فى موسوعة الطب الهندى القديم Ayurvedic medicine . يستخدم هذا النبات كمضاد لسم الثعابين antidote والتخلص من البقع البيضاء فى العين و ضد آلام المعدة وفى علاج الحمى والترجيع

والصداع وفى علاج الجنون. ويبدو أن هذا النبات استخدم على نطاق واسع حول العالم، ومع ذلك لم يتم الإهتمام به من علماء الدول الغربية إلا فى نهاية أربعينيات وبداية خمسينيات القرن العشرين. الدراسات الإكلينيكية أوضحت أن هذا النبات له نشاط خافض للضغط ممتاز ومهدىء وعليه تم استخدامه سريعاً وبكثافة فى علاج إرتفاع ضغط الدم وعلاج الإضطرابات العقلية والتخفيف من القلق والأرق. ومن هنا بدأ فهم أن للإضطرابات العقلية خلفية كيميائية وأنه يمكن علاج هذه الإضطرابات باستخدام الأدوية، وكان لهذا النبات دور فى معرفة أو التوصل إلى ذلك.

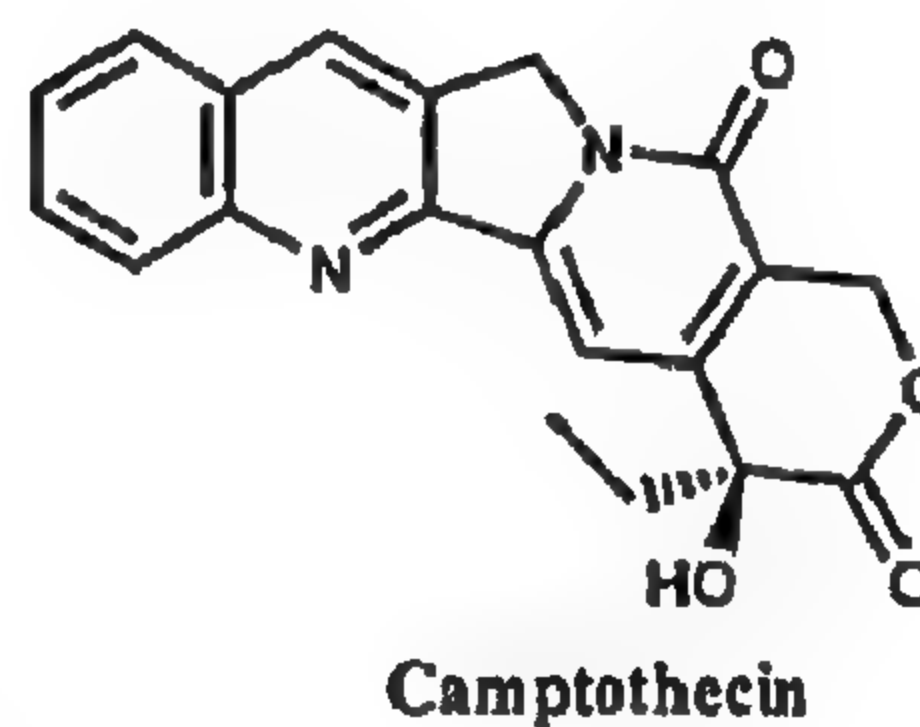
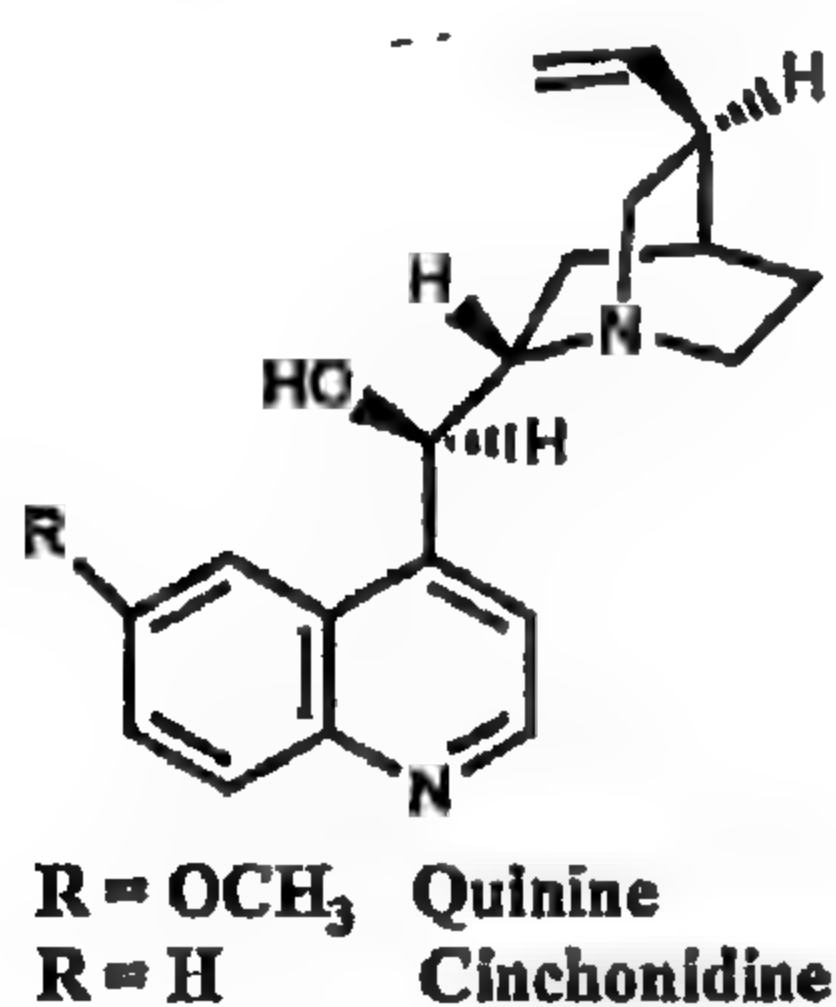
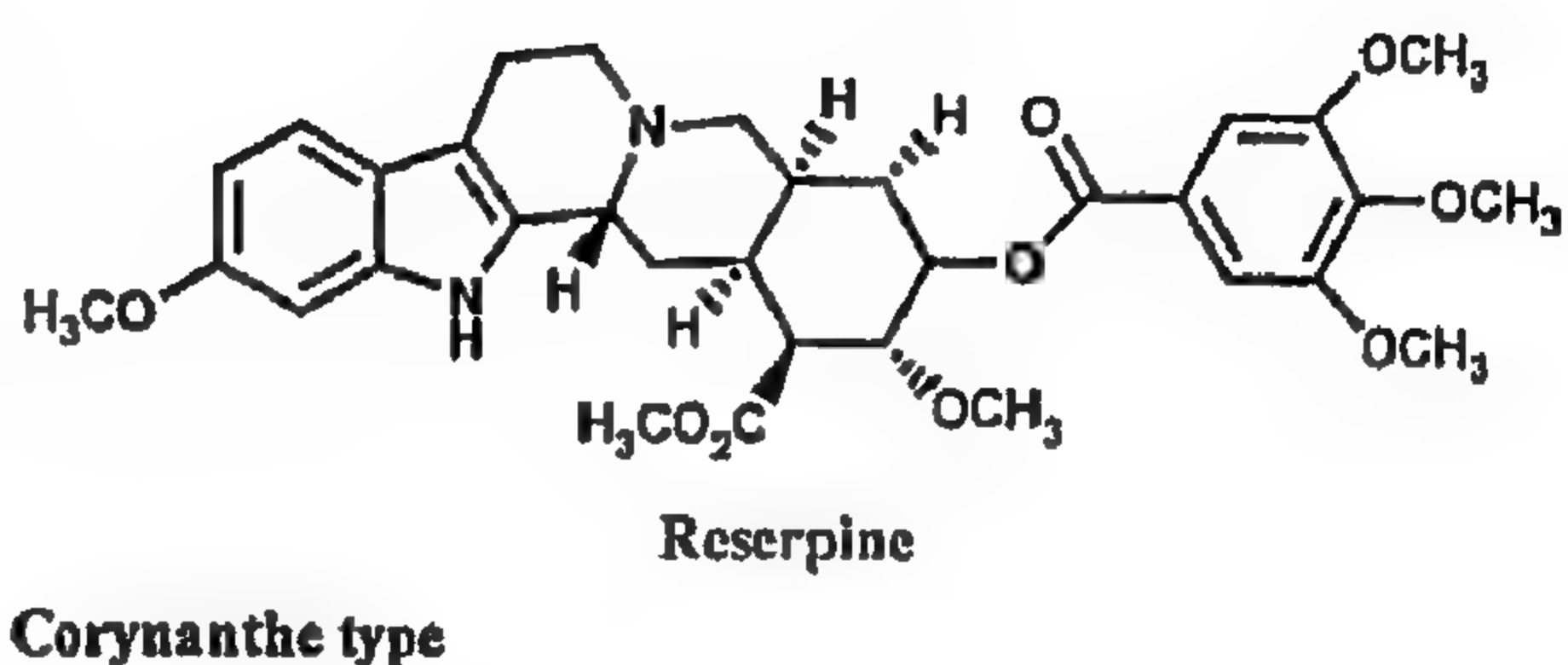
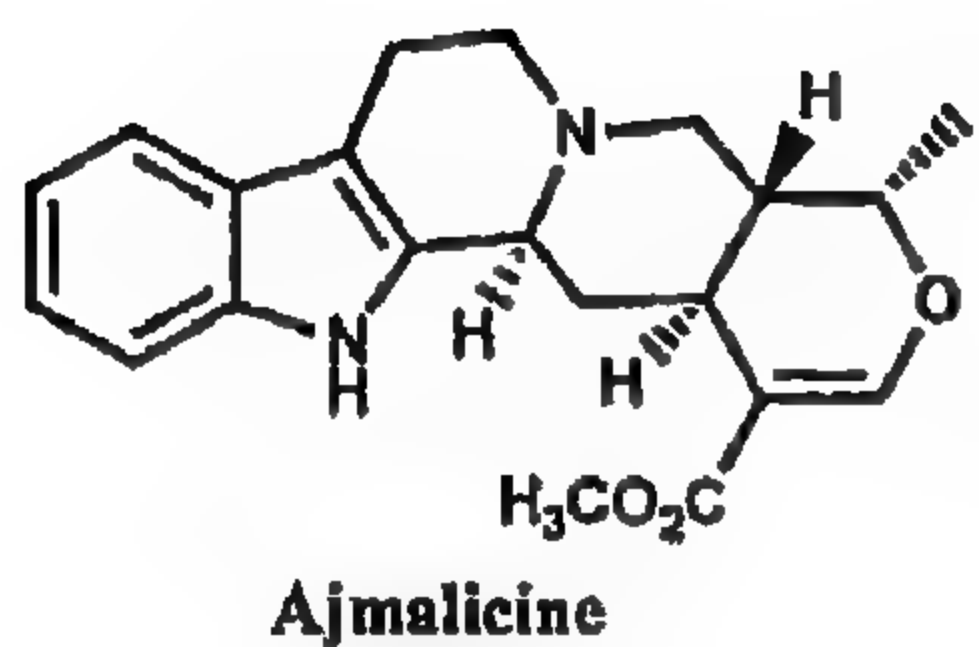
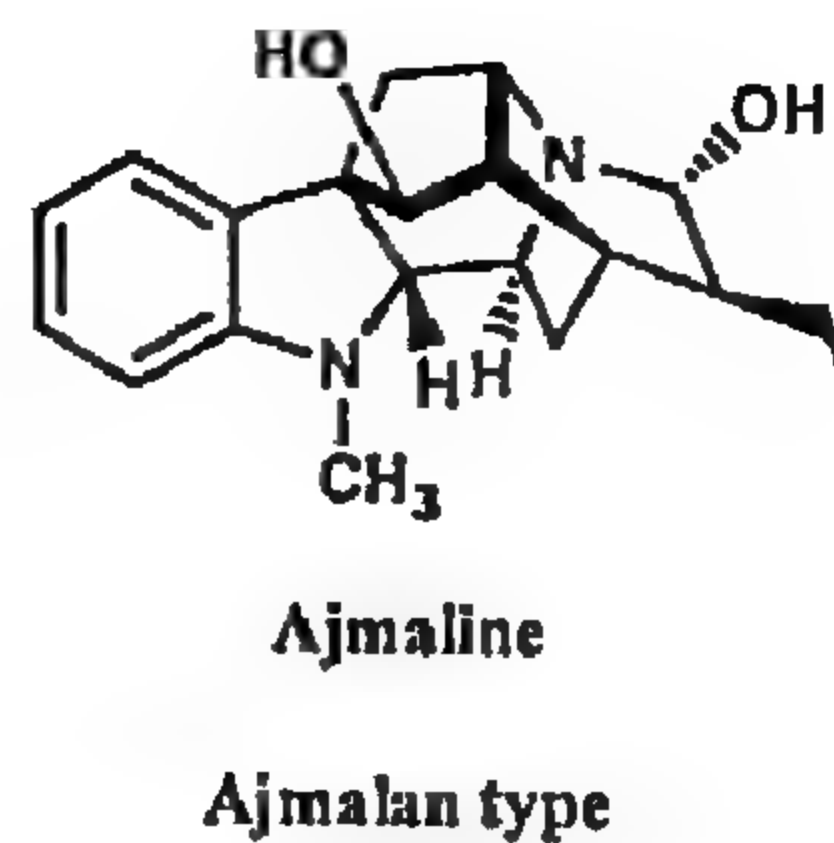
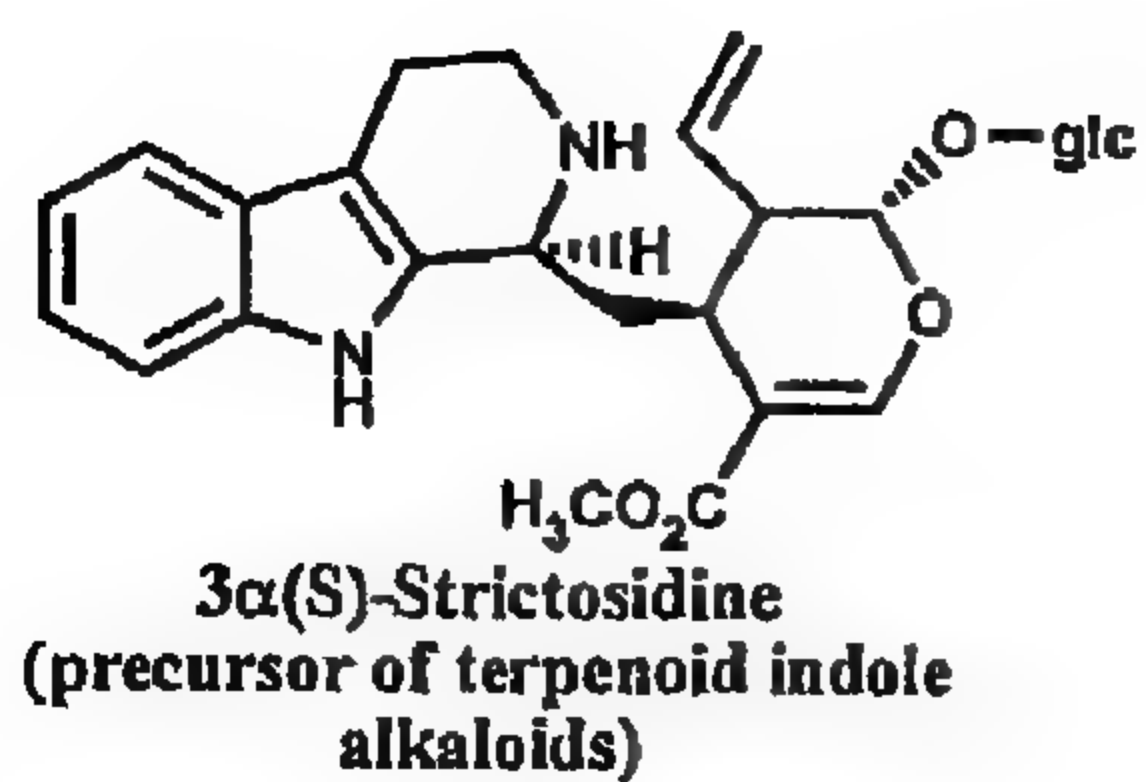
من الناحية الكيميائية فإن نبات *Rauwolfia serpentina* يحتوى عدد من قلويدات الأندول والتي تمثل من 0.7 إلى 2.5% بالرغم من أن القلويدات المهمة من الناحية الطبية لا تمثل إلا من 0.15 إلى 0.2% وهى بصفة أساسية مركبات reserpine و rescinnamine و deserpidine مع بعض المركبات الأخرى مثل serpentine و ajmalicine و ajmaline (شكل 4-16 و 4-17). مركبى reserpine و deserpidine هما المركبان الرئيسيان فى نبات *R. canescens* فى حين reserpine و rescinnamine هما المركبين الرئيسيين فى نبات *R. vomitoria*.

مركب reserpine يثبط مضخة البروتون proton pump وهى المسئولة عن حفظ تركيز البروتونات داخل الحويصلات العصبية وهذا يؤدي إلى عدم تخزين الناقلات العصبية مثل dopamine و norepinephrine فى الأوعية وعليه فإن الخلايا العصبية لا يوجد بها موصلات عصبية وهذا يؤدي إلى خفض ضغط الدم والهدوء. ونظراً للأثار الجانبية السلبية خاصة حدوث الإكتئاب فإنه تم استبدال reserpine بأدوية أخرى. بالرغم من أنه مازال يستخدم فى بعض الخلطات مع بعض المركبات المضادة للتوتر. كما أن

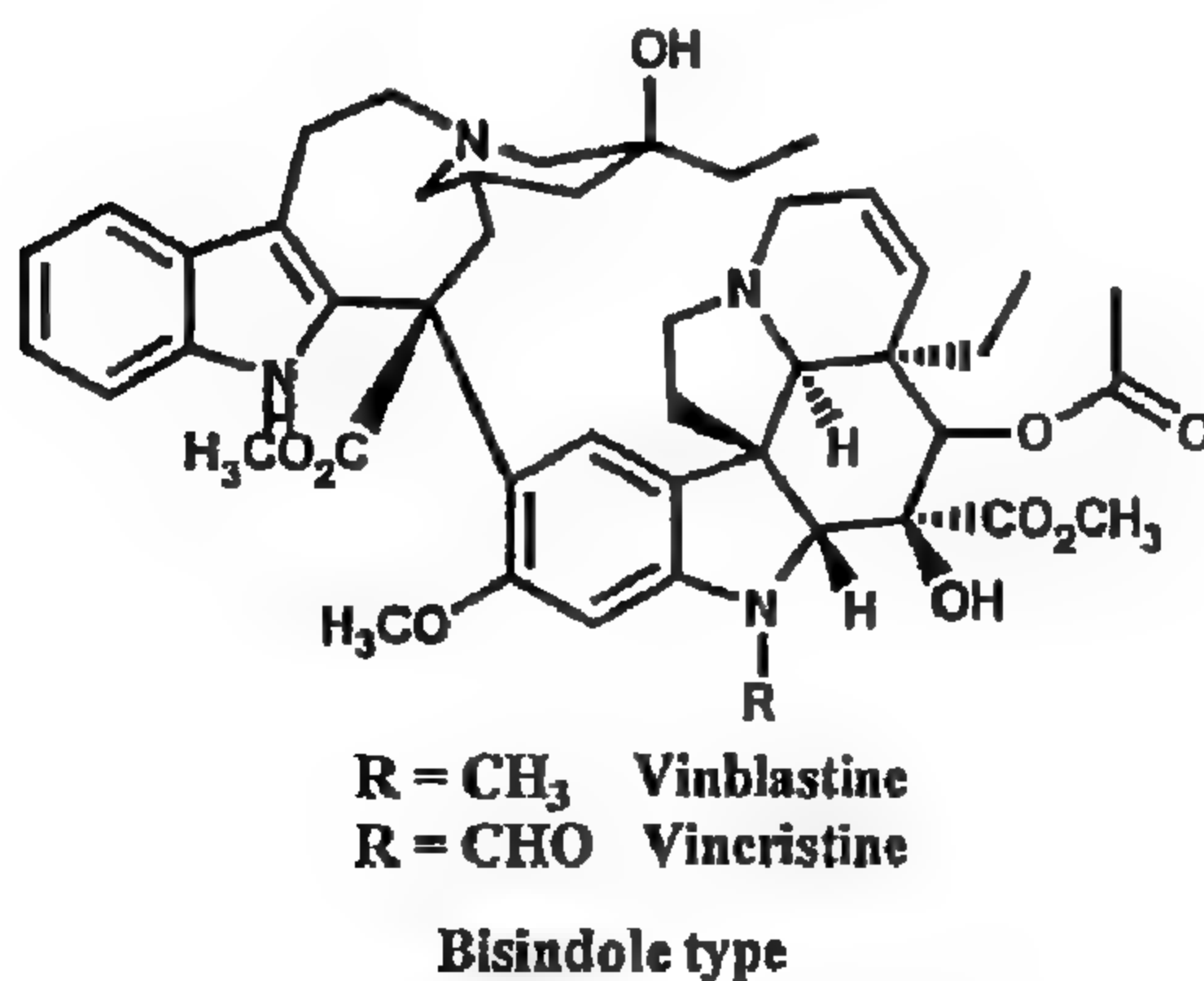
مستخلص جذور نبات الروالفيا يستخدم فى العلاج بالأعشاب لعلاج إرتفاع ضغط الدم. مركب ajmalicine والذي له تأثير مقلل لمعدلات ضربات القلب يعمل على غلق قنوات الصوديوم Na^+ channels فى القلب ولذلك يطيل فترة إنقباض القلب.

قلويدات الفنكا *Catharanthus alkaloids*

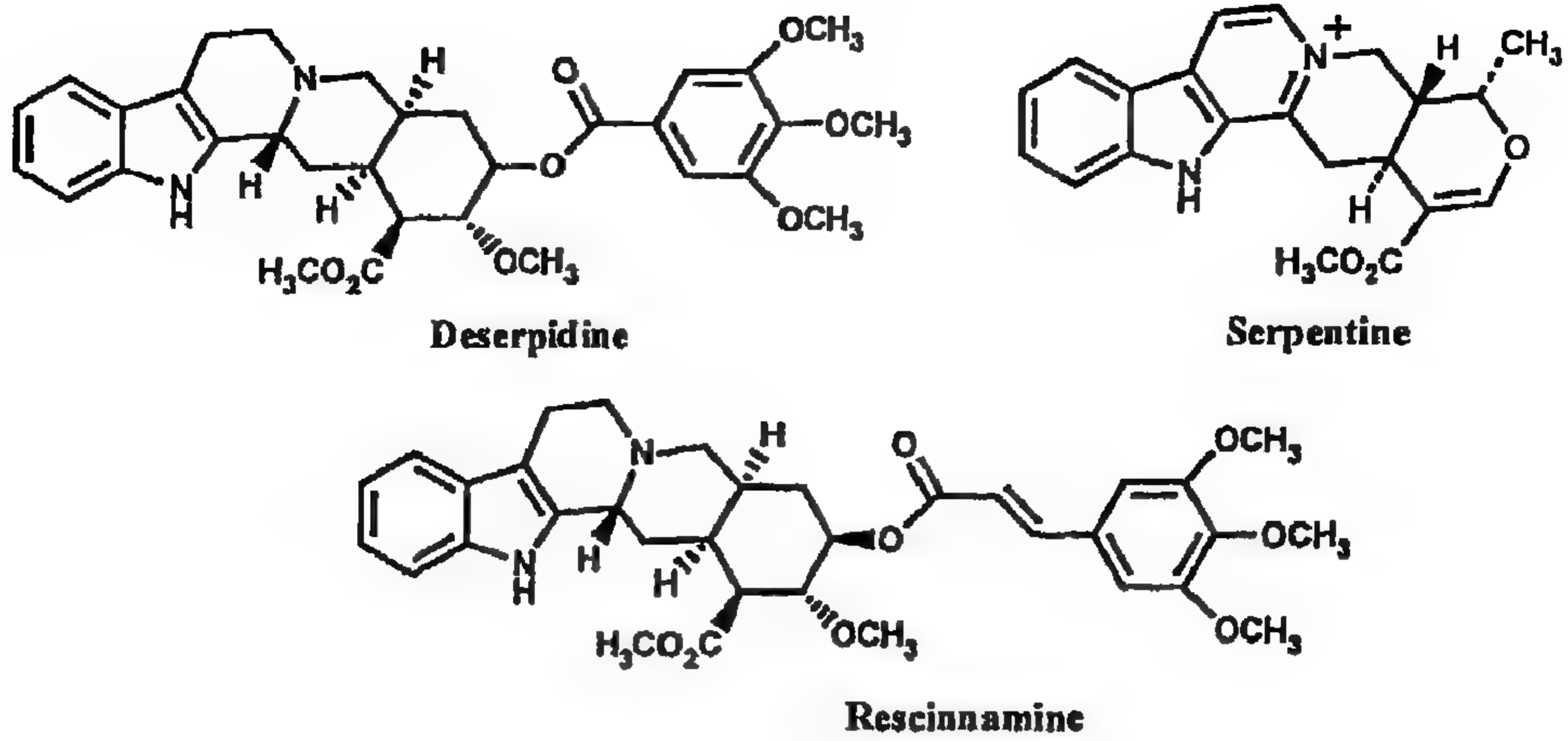
نبات الفنكا أو Madagascar periwinkle أو *Catharanthus roseus* والذي كان يعرف قديماً بـ *Vinca rosea* والذي يتبع عائلة Apocynaceae هو شجيره صغيره أصلها مدغشقر لكن الآن هى شائعة فى المناطق الإستوائية وواسعة الزراعة كنبات زينة. النبات الآن يزرع فى العديد من بلاد العالم مثل أمريكا الشمالية وأوروبا والهند وأستراليا وأمريكا اللاتينية. والسبب أن هذا النبات كان يستخدم فى علاج السكر فى جاميكا لذلك تم تقييمه ضد أمراض السكر فى الولايات المتحدة وضد أمراض السرطان فى كندا فى خمسينيات القرن العشرين. بالرغم من أن الدراسات أثبتت أن النبات ليس له تأثير على خفض مستوى السكر فى الدم فى الارانب فإن الحيوانات المعاملة حدث لها عدوى بكتيرية وذلك لنقص عدد كريات الدم البيضاء، بالرغم من عدم وجود آثار جانبية أخرى واضحة. هذا الفعل الإختيارى أوضح إحتمالية نشاط هذا النبات ضد السرطان. لذلك أجريت العديد من الدراسات وأتضح أن الفاعلية للنبات موجودة فى مستخلص القلويدات. وتم التعرف على 150 مركب من القلويدات فى النبات وهذه المركبات فى الأساس هى قلويدات الإندول التريينية. العديد من المركبات المعزولة تم عزلها من نباتات أخرى خاصة نباتات نفس العائلة. التأثير المضاد للسرطان الواضح كان لمركبات من



Quinoline type



شكل 4-16. بعض أقسام قلويدات الأندول وأمثلة للمركبات التابعة لها.



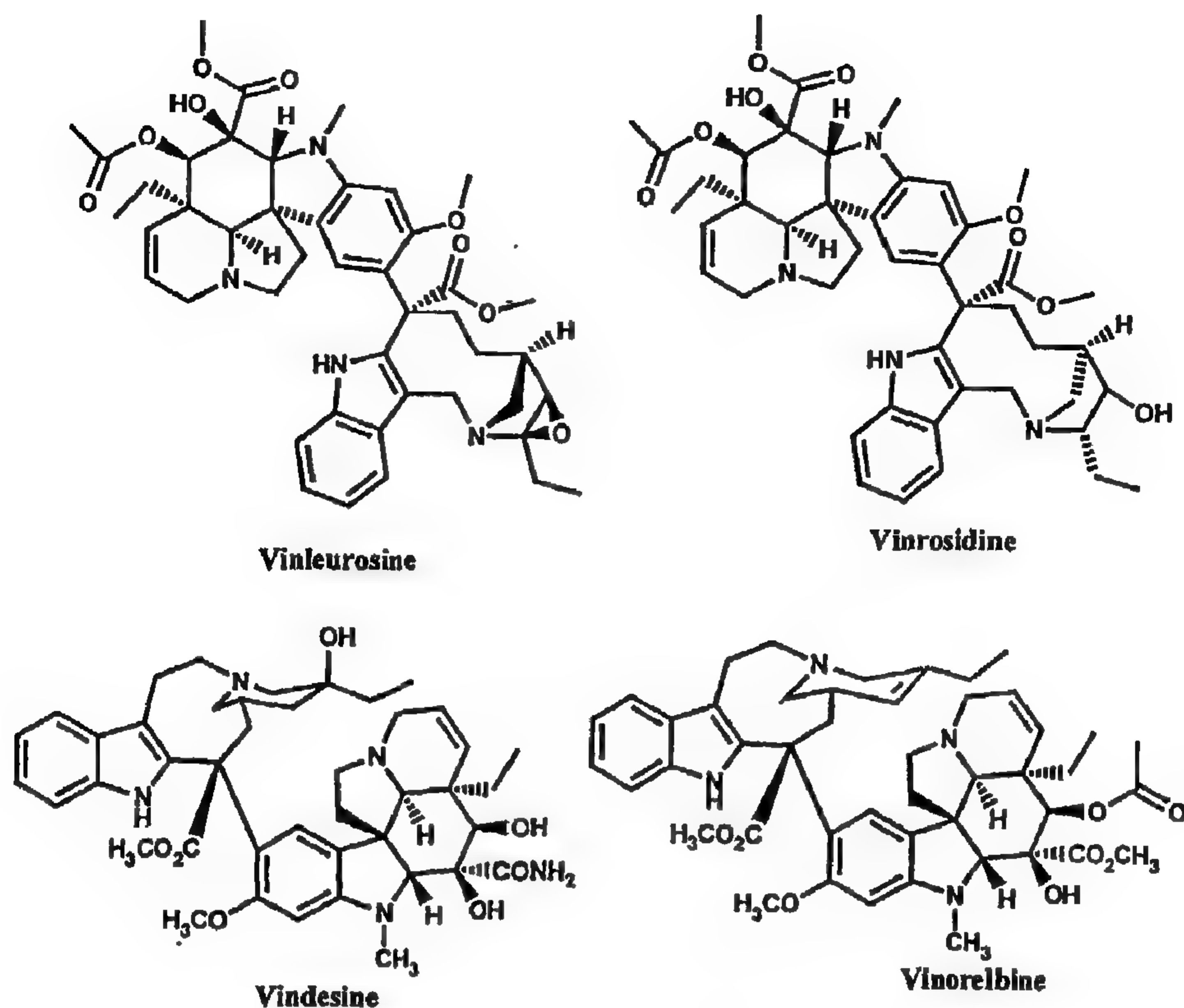
شكل 4-17. التركيب الكيميائي لقلويدات الأندول التريبينية من نبات *Rauwolfia serpentina*.

مجموعة dimeric indole alkaloids أو ما يسمى bisindole alkaloids ومن أهم هذه المركبات vincristine و vinblastine و vinleurosine و vinrosidine (شكل 4-16 و شكل 4-18) وكما هو واضح فإن البداية vin مشتقة من الاسم العلمي القديم *Vinca rosea* الذي كان شائع الاستخدام في تلك الوقت.

مركبي vincristine و vinblastine أستخدم في العلاج الكيميائي للسرطان وأثبتا أنهما أدوية ممتازة. وبالرغم من الفروق البسيطة في التركيب بين vincristine و vinblastine إلا أنه هناك إختلاف في درجات استجابة سرطان الإنسان لهما، فنجد أن vinblastine يستخدم في علاج مرض Hodgkin وهو نوع من السرطان يصيب الغدد الليمفاوية والطحال والكبد فإن vincristine له أفضلية عنه لكنه أكثر سمية عصبية ويفيد في معالجة سرطان الدم في الأطفال. والعديد من أنواع السرطان الأخرى تستجيب بشكل جيد لهذا المركب مثل سرطان الرئة والثدى. كلا المركبين يعطى عن طريق الحقن. مركب vindesine (شكل 4-18) هو تحويل كيميائي في المركب

vinblastine ويستخدم لعلاج سرطان الدم الليمفاوى الحاد عند الأطفال. والمركب vinorelbine هو تحويل فى تركيب المركب anhydrovinblastine وهو مركب له نشاط واسع ضد السرطان ويعطى عن طريق الفم مع آثار جانبية حتى الآن اقل من vinblastine و vincristine ، كما يعطى عن طريق الوريد لمعاملة سرطان الثدي المتقدم وسرطان الرئة. كل هذه المركبات تحدث تأثيرها عن طريق تثبيط الإنقسام الميتوزى للخلايا حيث أنها ترتبط ببروتين tubulin فى مرحلة mitotic spindle وتمنع البلمرة إلى microtubulates.

المشكلة الكبيرة التى تواجه استخدام مركبى vinblastine و vincristine قلة تركيز هذه المركبات فى النبات وبالرغم من أن تركيز القلويدات الكلية فى أوراق النبات يصل إلى 1% إلا أنه يحتاج إلى 500 كجم من أوراق النبات حتى نحصل على 1 جم من vincristine أى إنه يوجد بمعدل 0.0002% وهو المعدل الأقل لأى مركب من القلويدات تم استخدامه على نطاق تجارى. عملية الإستخلاص مكلفة ومتعبة وتحتاج إلى كميات كبيرة من المواد الخام وإلى الاستخدام المكثف للفصل الكروماتوجرافى. النبات ينتج كمية أكبر من vinblastine لكن vincristine هو الأكثر أهمية. من حسن الحظ أنه يمكن تحويل vinblastine إلى vincristine عن طريق الأكسدة بحامض الكروميك أو بواسطة demethylvinblastine L formylation.



شكل 4-18. التركيب الكيميائي لبعض مركبات قلويدات الأندول التريينية الطبيعية والمحضرة معملياً.

قلويد Camptothecin

هذا المركب يتبع قسم الكينولين quinolone وهو أحد أقسام indole alkaloids ، وبالرغم من عدم وجود حلقة الإندول إلا إن الدراسات أثبتت أن هذا المركب مصدره tryptamine والمونوترين وأن حلقة الإندول حدث لها إعادة ترتيب rearrangement إلى حلقة الكينولين غير المتجانسة quinolone heterocycle. هذا المركب يوجد في عدد من النباتات التي ليس لها علاقة تقسيمية ببعضها مثل نبات *Camptotheca accuminta* من عائلة Nyssaceae ونبات *Ophiorrhiza pumila* من عائلة

هذا المركب له ميكانيزمات فريدة فهو يرتبط بمعقد topoisomerase I وبعد ذلك يتصل برابطة تعاونية مع DNA ويثبتته ، هذا المعقد بين DNA و topoisomerase I غير قابل للتخطم ويعيق أو يمنع عملية التكرار replication fork ويقتل الخلية عن طريق تثبيت DNA ولذلك يطلق على camptothecin ومشتقاته الـ topoisomerase I .

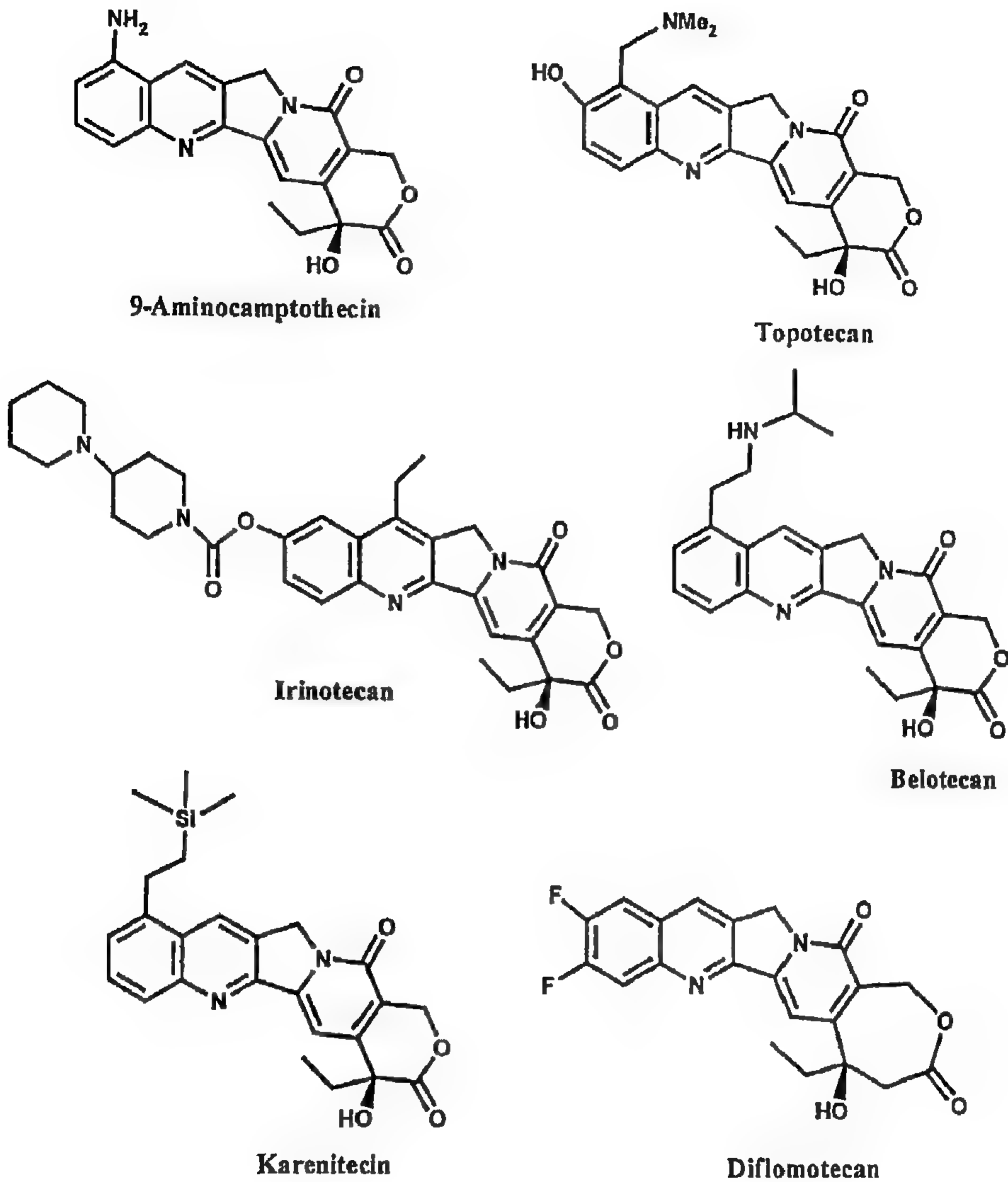
هذا المركب عزل في عام 1966م من نبات *Camptotheca* *accuminta* وهي شجرة موطنها الصين والتبت والمعروفة بشجرة السعادة happy tree أو باللغة الصينية (xi shu). بالرغم من النشاط الكبير ضد السرطان إلا أن قلة الذوبان للمركب تعيق استخدامه في التجارب الإكلينيكية. تم تحضير مشتق قابل للذوبان في الماء وذلك بفتح حلقة اللاكتون، لكن أثناء التجارب الإكلينيكية وجد أن الفاعلية تتخفض بشدة ولذلك تم إلغاء هذه الخطوة. واضح أن وجود حلقة اللاكتون هامة لجعل المركب فعال ضد السرطان. مرة أخرى يرجع المركب إلى بؤرة الاهتمام وذلك بعد معرفة طريقة الفعل البيولوجي الفريدة له. هذا شجع على تحضير مشابه له يذوب في الماء وله نفس الفاعلية. في الوقت الحالي هناك مشتقان من هذا المركب يستخدمان في العلاج الكيميائي للسرطان. الأول هو irinotecan ويستخدم لعلاج سرطان القولون والثاني هو topotecan (شكل 4-19) ويستخدم لعلاج سرطان المبيض وسرطان الرئة صغير الخلايا. بالإضافة إلى مشتق 9-amoncamptothecin والذي يستخدم في الصين في علاج سرطان الرقبة والرأس. حالياً هناك العديد من مشتقات camptothecin مثل belotecan و karenitecin و diflomotecan في طور التجارب الإكلينيكية. مشتقات camptothecin

تحضر من القلويد المعزول من نبات *C. acuminata* و نبات *N. foetida* والبديل لذلك بعض المصادر تم إقتراحها. فعلى سبيل المثال الأوراق الصغيرة من نبات *C. acuminata* توجد بها كمية من القلويد 4-5 مجم/كجم وزن جاف. وأنه يمكن حصادها عدد من المرات دون قطع النبات. كذلك زراعة الأنسجة لبعض الأصناف المنتخبة من نبات *C. acuminata* وكذلك جذور نبات *Ophiorrhiza pumila* ربما تعتبر كحلول للتغلب على نقص مصادر القلويد. حديثاً وجد أن بعض الفطريات المصاحبة للنباتات endophytic fungi مثل فطر *Entrophospora infreques* المصاحب لنبات *N. foetida* له القدرة على إنتاج هذا المركب. وهذا ربما يقدم مصدر جديد للإنتاج التجارى لهذا المركب ومشتقاته.

قلويدات *Cinchona*

واحد من الأمثلة المهمة لمركبات قلويدات الأندول التربينية والتي حدث لها تحول هي القلويدات الموجودة في جنس *Cinchona* والذي حدث فيه إختفاء لنواة الأندول وحدث لها إعادة تنظيم إلى quinolone system، ومن أمثلة هذه المركبات quinine و quinidine و cinchonidine و cinchonine والمعروف أن لهذه المركبات تاريخ طويل في مكافحة الملاريا.

جنس *Cinchona* والذي يتبع عائلة Rubiaceae يتكون من 25 نوع من الأشجار الطويلة التي تنمو في أمريكا الجنوبية قلف الساق والجذور لهذا النبات يحتوى على قلويدات quinine و quinidine و cinchonidine و cinchonine والتي لها أهمية طبية عالية. قلف هذا النبات كان يعرف بـ "quina-quina" والى تعنى قلف القلوب أو "bark of barks" والذي يسمى بالهندية "Quechua". تم إكتشاف هذا النبات بواسطة الرهبان الأسبان في البيرو في حوالى 1630م وتعلموا استخدام هذا النبات فى علاج الحمى من



شكل 4-19. التركيب الكيميائي لمشتقات camptothecin المستخدمة تجارياً والتي في مراحل التجارب الإكلينيكية.

الهنود الموجودين هناك أو ربما اكتشفوا فائدة لعلاج الحمى بأنفسهم. النبات أحضر إلى أوروبا عن طريق رهبان Jesuits ثم عرف بعد ذلك ببويرة Jesuits وإستخدم في علاج الملاريا وبعد ذلك انتشر في جميع أوروبا. مع

ذلك فإن استخدام القلف في العلاج صاحبه بعض الجدل وكنتيجة لموافقة الفاتيكان عليه فإن البروتستانت رفضوا العلاج به. بالإضافة لعلاج الملاريا بمغلي قلف النبات المر كان يتعارض مع نظرية الفلاسفة اليونان المعروفة النظرية الخلطية humoral theory والتي كانت سائدة في ذلك الوقت. وساعد على ذلك النوعية السيئة من القلف أو المغشوشة التي كانت موجوة في ذلك الوقت والتي كانت غير فعالة. قلف ساق *Cinchona* أصبح واسع القبول فقط عندما استخدمه الطبيب الإنجليزي Robert Talbar في خطة سرية لعلاج عدد من أفراد العائلات المالكة في أوروبا مثل الملك تشارلز الثاني ملك إنجلترا ونجل الملك لويس الرابع عشر ملك فرنسا. بعد موت Robert Talbar تم معرفة أن خلطته السرية تعتمد على قلف *Cinchona*.

مركب quinine وهو المركب الرئيسي في قلف *Cinchona* تم عزله في عام 1820م بواسطة اثنين من الصيادلة الفرنسيين هما Pelletier وCaventou وعرفت الصيغة الجزيئية له في عام 1854م بواسطة Adolf Strecker. لمدة قرنين من الزمان كان يتم الحصول على شجرة *Cinchona* من أمريكا الجنوبية حيث كانت تمثل قيمة خاصة للقوى الإستعمارية وذلك بسبب تكرار حدوث الملاريا في أفريقيا وآسيا. ونتيجة لزيادة الطلب على النبات وقلة الموارد الطبيعية فقد بذلت جهود لزراعة خارج أمريكا الجنوبية. وفي منتصف القرن الثامن عشر نجحت كل من إنجلترا وألمانيا في زراعة النبات في الهند وجاوة. النقص الشديد في quinine أثناء الحرب العالمية الأولى والثانية نتيجة لحظر التجارة شجع التفكير في تحضير بعض المشابهات مثل 4-aminoquinoline chloroquine و mefloquine و 8-aminoquinoline primaquine. كذلك تم تحضير quinine في عام 1944م على يد Woodward و Deering. ومع ذلك ونتيجة لوجود أربع

مراكز لعدم التماثل في الجزيء فإن تحضير المركب معقد جداً وغير مجد تجارياً.

حالياً هناك ثلاث أجناس من *Cinchona* تزرع لإنتاج الكيونين *quinine* وهما *C. succiruba* والذي ينتج ما يعرف بالقلف الأحمر و *C. legderiana* والذي ينتج ما يعرف بالقلف البنى و *C. calisaya* والذي ينتج ما يعرف بالقلف الأصفر. بالإضافة إلى *quinine* فإن النبات ينتج عدد آخر من المركبات مثل *quinidine* وهو مشابه *quinine* ويستخدم لعلاج إرتفاع معدل ضربات القلب. وكذلك مركبى *cinchonine* و *cinchonidine*. كما تم تحضير عدد من المشابهات لمركب *quinine* مثل *chloroquine* و *hydroxychloroquine* و *mefloquine* و *mepacrine* و *primaquine* (شكل 4-20).

مركب *quinine* ومشابهاته تؤثر على أطوار *Plasmodium falciparum* داخل خلايا الدم erythrocytic stages حيث يفترض أن هذه المركبات تثبط بلمرة الهيماتين *haematin* والذي يفرز عند تحطيم الهيموجلوبين *haemoglobin* والذي هو سام للطفيل إلى الهيموزين *hemozoin* غير السام. مركب *quinine* شديد المرارة لذلك يضاف له ما يعرف بالـ *gin* وهو مادة منتجة من بعض أنواع التوت حتى تجعله مقبول للشرب.

قلويدات *Physostigma*

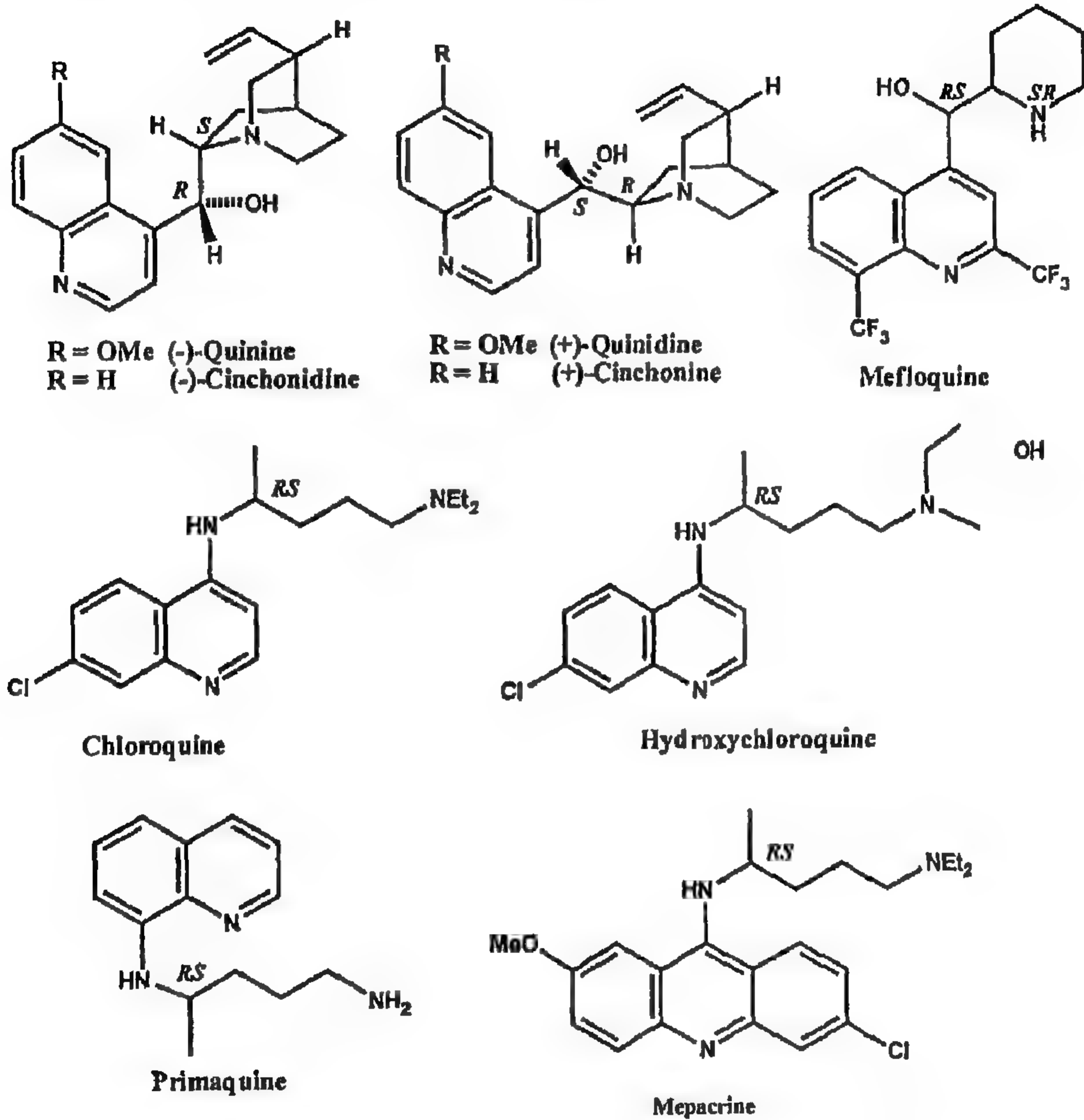
نبات الفيسوستيجما *Physostigma venenosum* من العائلة البقولية *Fabaceae* أو *Leguminosae* هو نبات معمر شجيرى يوجد على حواف المجارى المائية في غرب أفريقيا. تعرف البذور بـ *Calabar beans* وهو

مشتق من منطقة Calabar وهي الآن جزء من نيجيريا. هذا النبات له تاريخ مثير للإهتمام فى الثقافة الأفريقية فى بلاد المنشأ حيث يسمى بسم العذيب ordeal poison. حيث يجبر المتهم على بلع كمية من البذور المطحونة فإذا تقىء المتهم هذا الجزء فيعتبر بريئاً ويطلق سراحه. وإذا أظهر السم مفعوله على المتناول فإنه يعاني من الشلل التدريجى وربما مات بسبب فشل القلب والجهاز التنفسى. ويقال أن التناول البطيء يسمح للسم أن يظهر تأثيره أما ابتلاع كمية كبيرة بسرعة يسبب حدوث النقيء.

بذور النبات تحتوى على العديد من القلويدات (1.5%)، والمركب الرئيسى فيها هو physostigmine ويمثل 0.3% حلقة pyrroloindole غير المعتادة توجد أيضا فى عدد من القلويدات قليلة التركيز مثل eseramine، فى حين مركب physovenine يحتوى التركيب furanindole وهناك مركب آخر هو geneserine وهو ينتج من أكسدة physostigmine (شكل 4-21).

مركب physostigmine مثبط لأنزيم الكولين إستريز choline esterase وعليه يمنع التحطم الطبيعى لمادة الأسيتايل كولين acetylcholine وعليه فهو يزيد من النشاط الكولينى cholinergic activity لذلك فهو الآن نادر الاستخدام كدواء لكنه لعب دوراً هاماً فى دراسة الأسيتايل كولين كناقل عصبى. كان من أهم استخداماته تضيق حدقة العين وذلك للتغلب على المركبات التى تعمل على توسيع حدقة العين مثل الأتروبين atropine ، كما أنه يقلل ضغط العين وذلك بزيادة تدفق الدموع لذلك يعطى معالجة جيدة للمياه الزرقاء وعادة يستخدم كمخلوط مع pilocarpine. وحيث أنه يطيل تأثير الأسيتايل كولين فيمكن استخدامه كمضاد للتسمم (ترياق) للسموم المضادة للتوصيل الكولينى anticholinergic poisons مثل

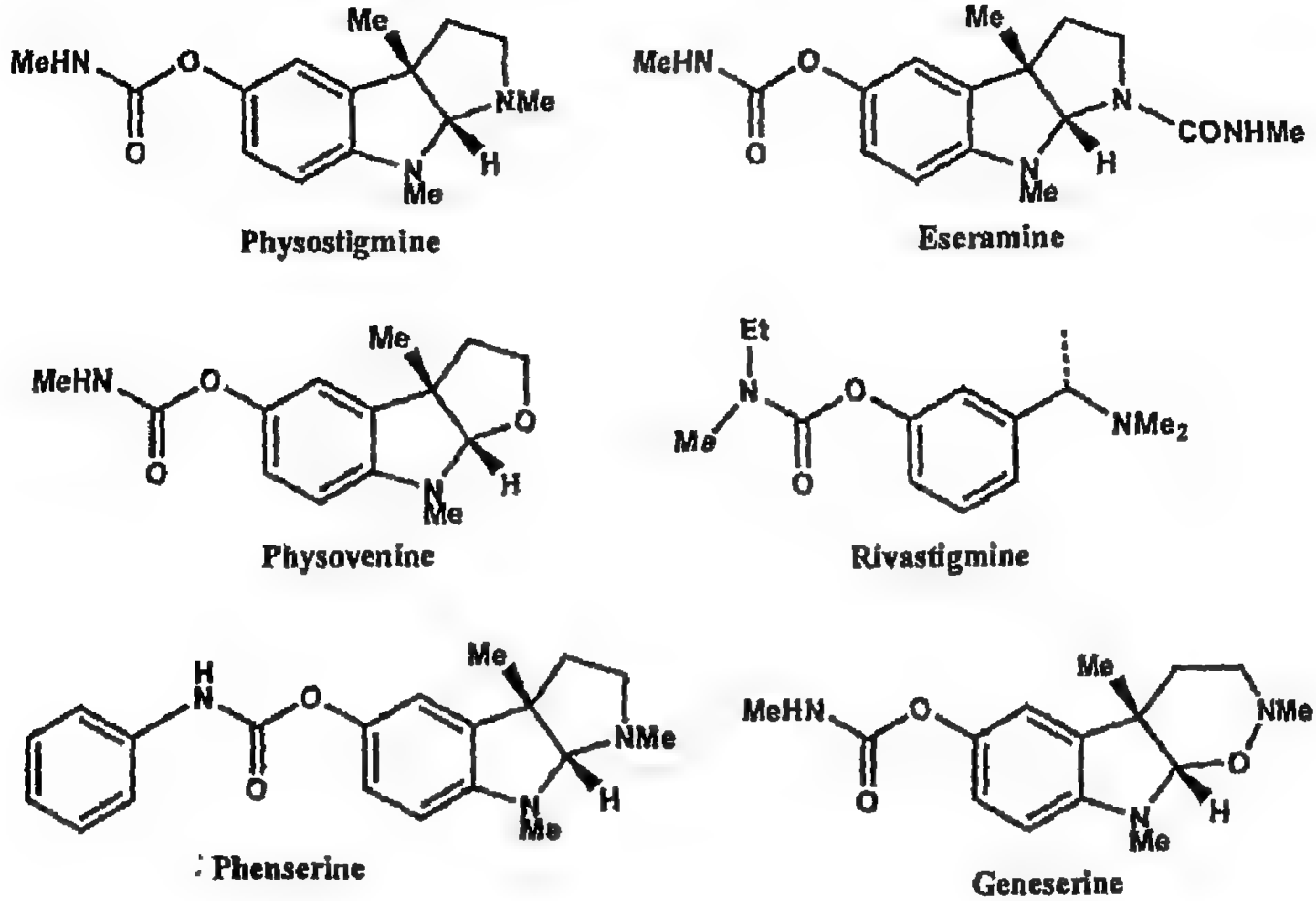
الأثروبين atropine و hyoscyamine . كما أنه يضاد تأثير المركبات التي تعمل على إسترخاء العضلات مثل curare و tubocurarine و atracurim. مثبطات إنزيم الكولين إسترز يمكن أن تستخدم في علاج



شكل 4-20. التركيب الكيميائي لمركبات قلويدات *Cinchona* الرئيسية وبعض مشتقاتها المحضرة صناعياً ذات الأهمية في علاج الملاريا.

الألزهايمر Alzheimer's disease والذي يحدث فيه خفض شديد في وظيفة النظام الكوليني المركزي central cholinergic system وعند استخدام مثبطات إنزيم الكولين إسترز يحدث تحسن واضح في ذاكرة المرضى ويستخدم

لهذا الغرض مركب rivastigmine وهو مشابه لمركب physostigmine وكما استخدم مركب phenserine في التجارب الإكلينيكية. هذه المشابهات



شكل 4-21. التركيب الكيميائي للقلويدات المعزولة من نبات *Physostigma venenosum* ذات الفاعلية البيولوجية المميزة وبعض مشتقاتها.

لها فترة عمل أطول وأقل سمية وأكثر وفرة من physostigmine. مركب rivastigmine يستخدم لمعالجة الخرف المرتبط بمرض باركنسون.

الفعل البيولوجي لمركب physostigmine يرجع أساساً للجزء الكرياماتي في الجزيء والذي يرتبط على مجموعة الهيدروكسيل في الموقع النشط serine على إنزيم الكولين إسترز. يكون هذا المركب الوسيطى carbamyl enzyme intermediate وبعد ذلك يحدث له تحلل بطيء يأخذ دقائق. العديد من المبيدات الحشرية تم تصنيعها كنموذج لهذا المركب والتي تسمى مركبات الكارباميت الحشرية carbamate insecticides والتي

تسوق على مستوى العالم كمبيدات حشرية ونيماطودية و مبيدات قواقع وكل هذه المركبات مثبطات لإنزيم الكولين إستريز.

قلويدات *Nux-vomica* alkaloids

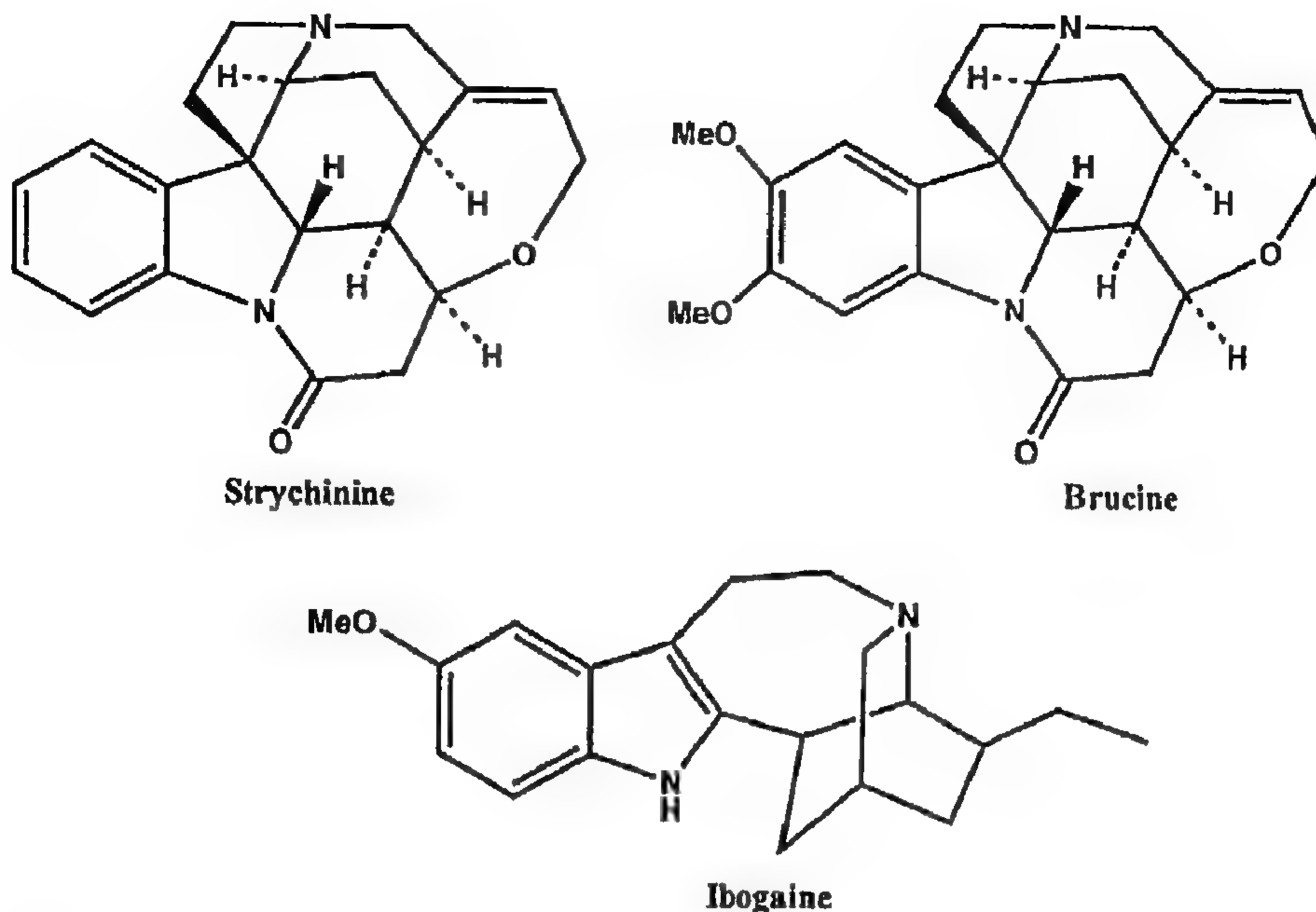
الـ *Nux vomica* هو عبارة عن البذور الجافة الناضجة لنبات *Strychnas nux-vomica* من عائلة Loganiaceae وهى شجرة صغيرة توجد على مساحات واسعة من شرق آسيا تمتد من الهند حتى أستراليا. الثمرة لحمية كبيرة ولها غلاف صلب ويحتوى اللب من ثلاث إلى خمس بذور مسطحة رمادية. هذه البذور تحتوى من 1.5-5% قلويدات وأهم مركبين هما strychnine ويمثل 1.2% و brucine ويمثل 1.6% (شكل 4-22). مركب strychnine سام جداً ويؤثر على الجهاز العصبى المركزى ويسبب التشنجات وهذا يحدث نتيجة لإرتباطه على مستقبل فى الحبل العصبى يحتوى على glycine. الجرعة المميتة للإنسان البالغ من هذا المركب حوالى 100 مجم وهذه الجرعة تؤدى إلى الإختناق نتيجة لإنقباض الحجاب الحاجز. هذا المركب له بعض الاستخدامات لمكافحة الآفات الحيوانية مثل حيوان الخلد moles. استخدامه الطبى الوحيد هو كفاتح للشهية ومقوى عام لكن هذا يكون على جرعات صغيرة جداً وأحيانا يستخدم مع أملاح الحديد خاصة مع المرضى اللذين يعانون من فقر الدم. مركب brucine هو أقل سمية. كلا المركبين استخدمتا كمواد نشطة ضوئية للفضل الضوئى لبعض الأحماض الراسمية. بذور النبات القريب *Strychnas ignatii* أيضا تستخدم تجاريا كمصدر لكل من strychnine و brucine.

قلويدات *Iboga*

قلويدات *Iboga* هي مجموعة من قلويدات terpenoid indole alkaloids تأخذ أسمها من نبات *Tabernanthe iboga* من عائلة Apocynaceae وهي شجيرة موطنها الكونغو وبعض أجزاء من أفريقيا الإستوائية. مستخلص جذور هذا النبات يستخدم منذ فترة طويلة بواسطة سكان هذه المنطقة في الطقوس ومكافحة التعب وكمُنشط جنسى. يحتوى قلف الجذور على حوالى 6% من قلويدات الأندول. المركب الرئيسى هو ibogaine (شكل 4-22). هذا المركب منشط للجهاز العصبى المركزى وكذلك يؤثر على القوة العقلية وعلى الجرعات الكبيرة قد يسبب الشلل ووقف التنفس. هذا المركب مهم لمعالجة إدمان الكوكايين والهيروين والكحولات، حيث وجد أن مجرد جرعة واحدة تقلل من أعراض انسحاب المخدرات ويقلل من الشغف لهذه المخدرات، على الرغم من أنه قد يسبب الهلوسة. عدد من حالات الوفاة حدثت نتيجة لاستخدام ibogaine دون إشراف ولهذا تم إيقافه أو تحريمه فى العديد من الدول.

و. قلويدات البيريدين Pyridine alkaloids

فى هذه المجموعة من القلويدات نجد أن ذرة النيتروجين موجودة فى حلقة سداسية. تشتق هذه المركبات من الحمض الأمينى الأورنيثين ornithine وكذلك حمض النيكوتينيك nicotinic acid. من أهم الأمثلة على هذه المركبات مركب النيكوتين الموجود فى أوراق نبات التبغ tobacco أو *Nicotiana tabacum* وبعض النباتات الأخرى من العائلة الباذنجانية Solanaceae مثل نبات *Australian pituri* أو *Duboisia hopwoodii* والذي اكتشف بواسطة الاستراليون فى الصحراء المركزية. يوجد النيكوتين فى بعض النباتات البعيدة تقسيمياً وذلك ممكن بسبب أن المركب الذى يشتق من

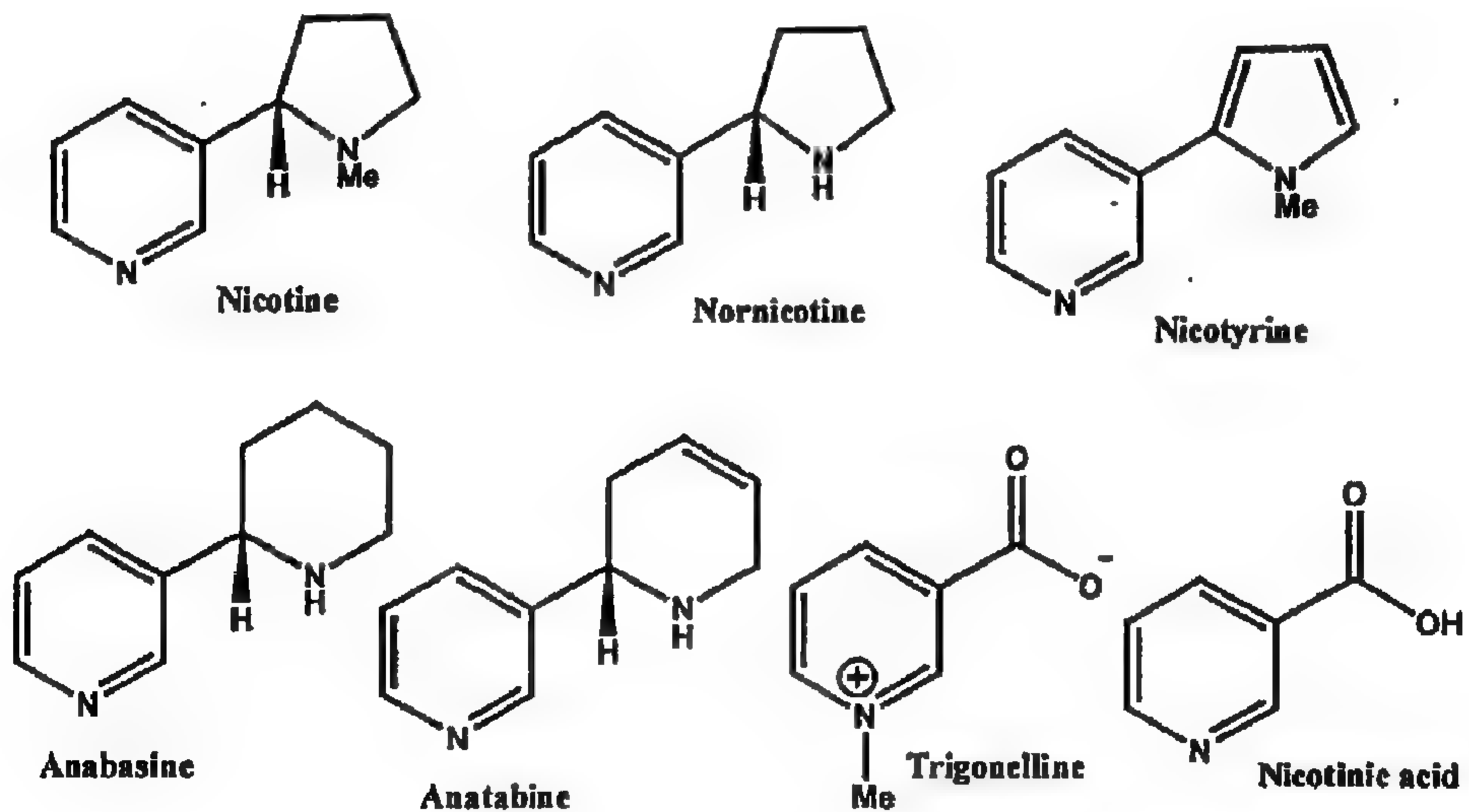


شكل 4-22. قلويدات الأندول المعزولة من بذور نبات *Strychnas nux-* ونبات *vomica* ونبات *Tabernanthe iboga*.

النيكوتين هو فيتامين ب3 vitamin B3 واسع الانتشار في العائلات النباتية. النيكوتين النقي عبارة عن سائل عديم اللون. المركب الرئيسي في نبات التبغ هو L-nicotine ويمثل من 0.5 إلى 10% مع كل من مركبات النورنيكوتين nornicotine والأناباسين anabasine و nicotyrine و anatabine (شكل 4-23) ومن الناحية الكيميائية فإن النيكوتين يتكون من إتصال حلقة بيريدين pyridine مع حلقة pyrrolidine هناك مركب آخر مشتق من حمض النيكوتينك وهو مركب trigonelline والذي يوجد في نبات *Trigonella foenumgraecum* وكذلك في القهوة غير المحمصة.

التبغ Tobacco

التبغ أو الدخان tobacco هو الأوراق السليمة الجافة لنبات *Nicotiana tobacum* من العائلة الباننجانية Solanaceae وهو حشيشة حولية موطنها أمريكا الإستوائية لكن يزرع بشكل واسع للتدخين. أوراق التبغ تحتوى على 0.6 إلى 9% من النيكوتين nicotine وهو سائل متطاير ويمثل حوالى 93% من القلويدات الموجودة فى الدخان مع بعض المركبات المشابه والموجودة بتركيزات أقل مثل النورنيكوتين nornicotine (3%) و anabesine (0.5%) و anatabine (4%) (شكل 4-23) ، هذه القلويدات توجد فى الأوراق فى صورة أملاح مثل الماليك malic والستريك citric.



شكل 4-23. التركيب الكيميائى لبعض مركبات البيريدين الهامة.

النيكوتين على الجرعات القليلة يمكن أن يعمل كمنشط للتنفس بالرغم من أنه على الجرعات الكبيرة يسبب خفصاً للتنفس. بالرغم من الشواهد العديدة التى تربط بين التدخين والسرطان فإن عادة التدخين مستمرة حول العالم، وظل نبات

التبغ من المحاصيل الرئيسية. أبخرة التبغ تحتوى على ما يزيد عن 4000 مركب من بينها 60 مركباً معروف أنها مسببة للسرطان والمتكونة من الإحتراق غير التام ومن هذه المركبات الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات مثل benzopyrenes و nitrosamines و aromatic amines والألدهيدات وغيرها من المركبات المتطايرة. عمليات الميتابولزم بواسطة P-450 system تعطى بعض المركبات الوسيطة النشطة والتي يمكن أن ترتبط بالحمض النووى DNA وتحدث طفرات. التدخين يسهم أيضاً فى تصلب الشرايين والتهاب الشعب الهوائية المزمن وانتفاخ الرئة وعليه يعتبر التدخين من أهم أسباب الوفاة والتي يمكن الوقاية منها فى المجتمعات الحديثة. التدخين هو نوع من الإدمان لكن على عكس أنواع الإدمان الأخرى فهو مسموح به ويمكن بسهولة الحصول عليه، ومع ذلك فى العديد من بلدان العالم أصبح التدخين من النشاطات المعادية للمجتمع وأن التدخين السلبي قد يؤدى إلى مشاكل صحية. مركب النيكوتين يعطى للمدخنين الذين يريدون الإقلاع عن التدخين لذلك فهو متاح فى صورة مضغات chewing gum أو فى صورة بخاخات الأنف أو فى صورة لصقات توضع على الجلد حيث أنه يمكنه الإمتصاص خلال الجلد.

أوراق التبغ المطحون استخدمت كمبيد حشرى منذ أزمنة بعيدة وكذلك النيكوتين من نبات *Nicotiana tabacum* ونبات *N. rustica* حيث يتم تجهيزة فى صورة مبيدات لمكافحة الآفات الزراعية. القواعد الحرة عادة أكثر فاعلية من الأملاح لذا عادة ما يضاف أنواع من الصابون للحفاظ على رقم الحموضة القاعدى ويعمل كمواد نشطة سطحياً. كما وجد أن لبعض مركبات التبغ الأخرى مثل nornicotine و anabasine فعل سام على الحشرات. النيكوتين سام للإنسان حيث أنه يؤثر على الجهاز العصبى حيث يتداخل مع مستقبلات الأسيتايل كولين النيكوتينية nicotinic acetylcholine receptors وذلك من خلال الارتباط القوى على المستقبلات نتيجة للتشابه

فى التركيب بين النيكوتين والأسيتايل كولين. حديثاً بعض الدراسات أثبتت أن النيكوتين ممكن أن يحسن الذاكرة وذلك بتنشيط إنتقال النبضات العصبية nerve impulses وذلك ربما يعزى إليه قلة حالات الألزهايمر بين المدخنين. الفوائد الصحية للتدخين لا يمكن أن تقارن بالخطورة الكبيرة على القلب والرئة وأمراض الجهاز التنفسى.

ز. قلويدات البيريدين Piperidine alkaloids

تشتق هذه المركبات من الحمض الأمينى الليسين L-lysine وذلك من خلال تكوين حلقة سداسية تحتوى النيتروجين وذلك بعد فقد الحمض لمجموعة الكربوكسيل وهى حلقة البيريدين ومن أمثلة المركبات التى تتبع هذه المجموعة مركبات N-methylpelletierine و pelletierine و pseudopelletierine (شكل 4-24) والتى توجد فى قلف نبات الرمان pomegranate أو *Punica granatum* من عائلة punicaceae هذا المخلوط من المركبات له نشاط ضد الدودة الشريطية المعوية.

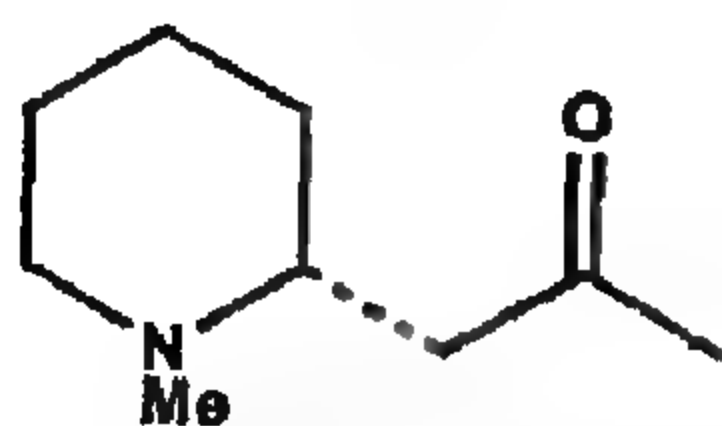
نبات التبغ الهندى Indian tobacco أو lobelia أو *Lobelia inflata* من عائلة Campanulaceae وهذا النبات مضاد للربو ويحتوى على قلويدات lobeline و lobelanine. الهنود فى أمريكا الشمالية يدخنون هذا النبات بدلاً عن التبغ. مركب lobeline ينشط مستقبلات الأسيتايل كولين النيكوتينية بنفس طريقة النيكوتين. إستخدم هذا المركب فى تجهيزات الإقلاع عن التدخين وحديثاً استخدم فى معالجة إيمان أو سوء استخدام مركب methamphetamine. من قلويدات هذه المجموعة أيضاً مركب coniine من نبات الشوكران السام hemlock وكذلك مركب piperine الذى يسبب الطعم اللاذع للفلل الأسود *Piper nigrum*.

نبات الشوكران السام poison hemlock أو *Conium maculatum* من عائلة Umbelliferae وهو عشبة كبيرة ثنائية الحول أصلها أوروبا والأن توجد في أمريكا الجنوبية والشمالية. الثمار المطحونة غير الناضجة كانت تستخدم في السابق كمسكن للألام ومهدىء، لكن الآن ليس لها إستخدامات طبية. يقال أن اليونانيين القدماء أعدموا السجناء المذنبين وكذلك سقراط باستخدام هذا النبات. السم يسبب شلل العضلات تدريجياً يليه التشنجات والموت من خلال وقف التنفس. كل أجزاء النبات سامة ولكن البذور غير الناضجة هي الأكثر سمية لإرتفاع نسبة القلويدات بها (1.6%) والمركب الرئيسى هو coniine مع كميات صغيرة من مركبات أخرى مثل N-methylconiine و γ -coniine (شكل 4-24).

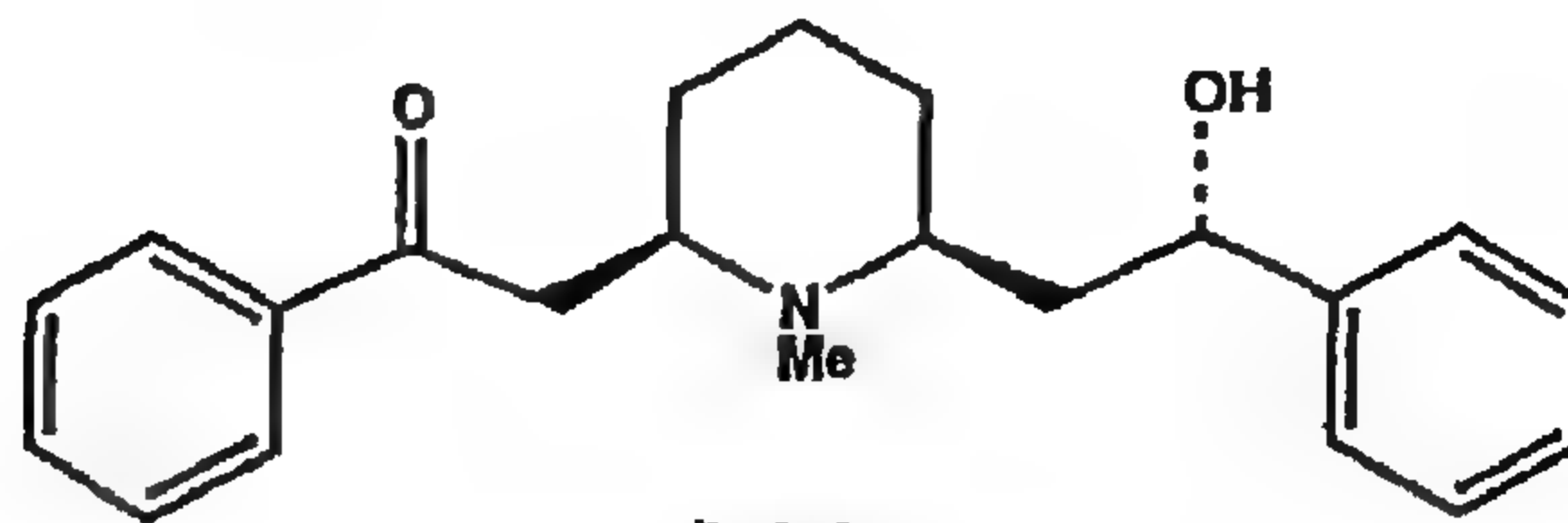
د. القلويدات الإستيرويدية Steroidal alkaloids

القلويدات الإستيرويدية تنتج من دخول ذرة النيتروجين القاعدية على بعض المواضع في جزيء الإستيرويد. ويقع تحت هذه المجموعة بعض الأقسام مثل المجموعة التى تتكون 27 ذرة كربون ومنها قلويدات السولانم *Solanum* alkaloids ومجموعة قلويدات *Veratrum* alkaloids والمجموعة الثانية من المركبات التى تحتوى على 21 ذرة كربون وهى الموجودة فى عائلة Apocynaceae مثل أجناس *Holarrhena* و *Fumtunia* وكذلك من عائلة Buxaceae التى ربما تشتق من مركب pregnenolene وذلك بحدوث إضافة مجموعة أمين إما على ذرة الكربون 20 أو 23. مركب conessine هو مثال شهير لهذه المجموعة ويعتبر هو المادة البادئة لتخليق بعض الهرمونات على سبيل المثال aldosterone. بينما مركب holaphylline له سمية منخفضة، فإن مركب malonetine وهو ثنائى

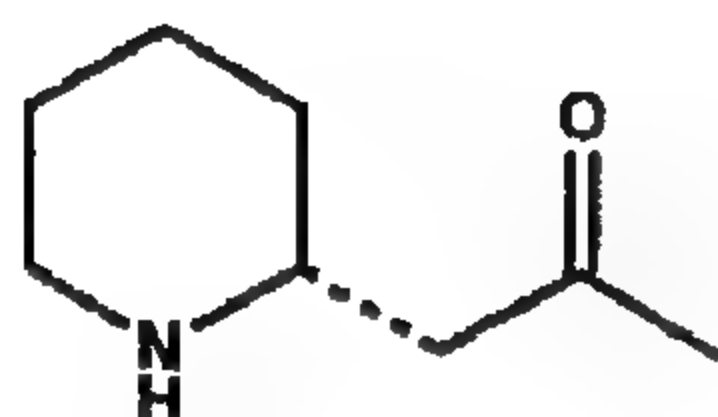
الأمين رباعي quaternary diamine والذي يوجد في نفس العائلة فهو سام جداً.



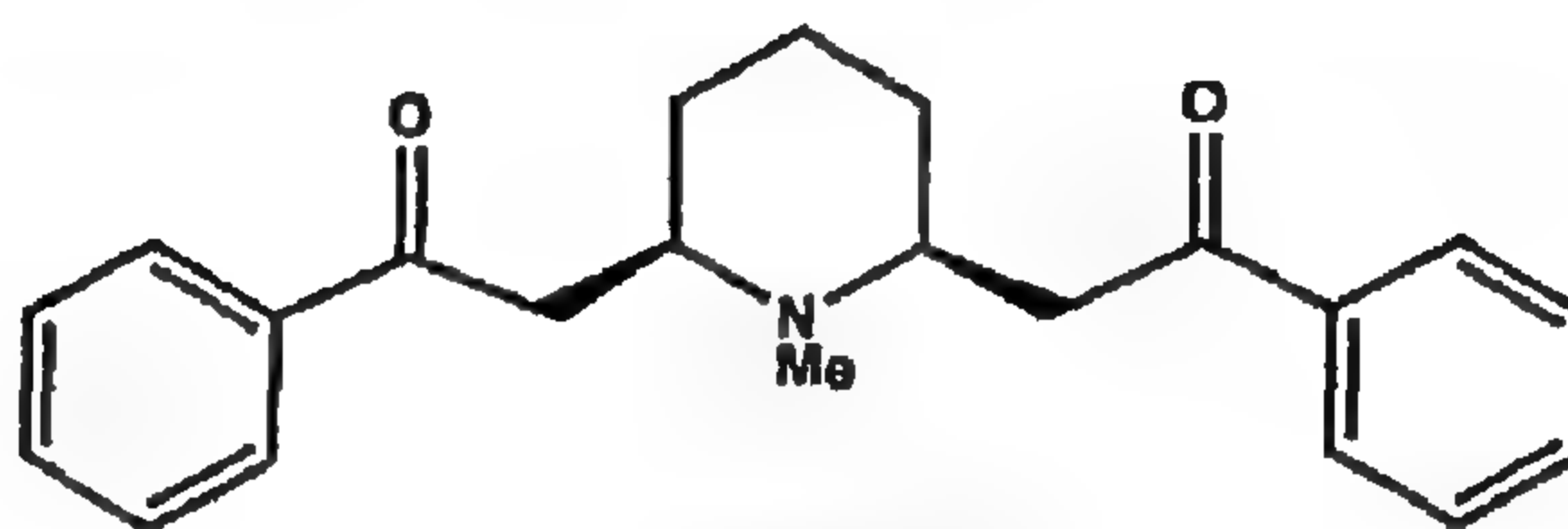
N-Methylpelletierine



Lobeline



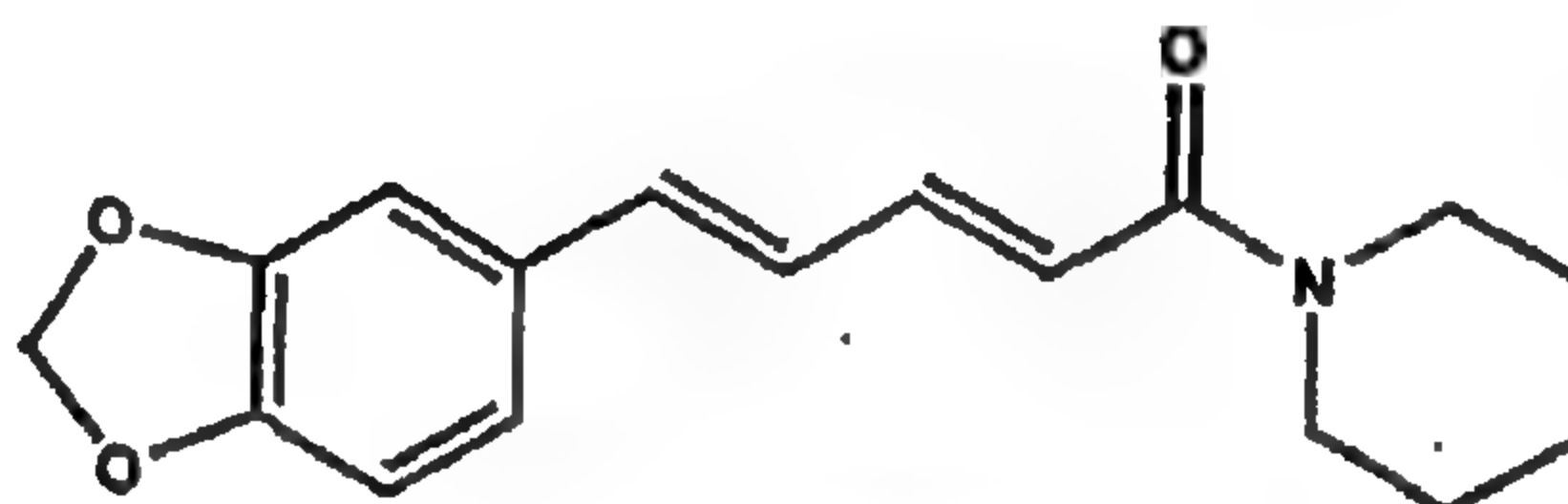
Pelletierine



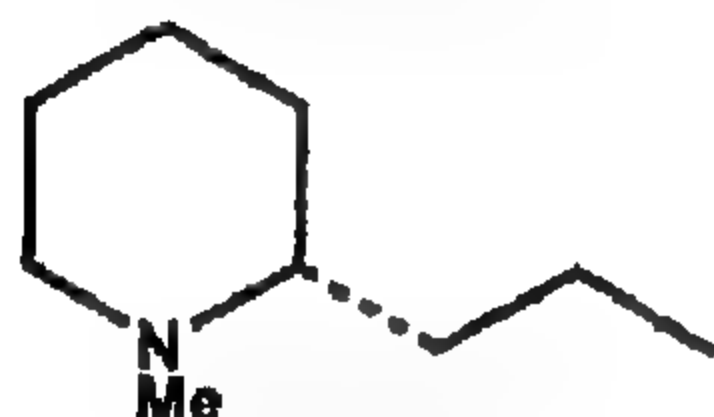
Lobelanine



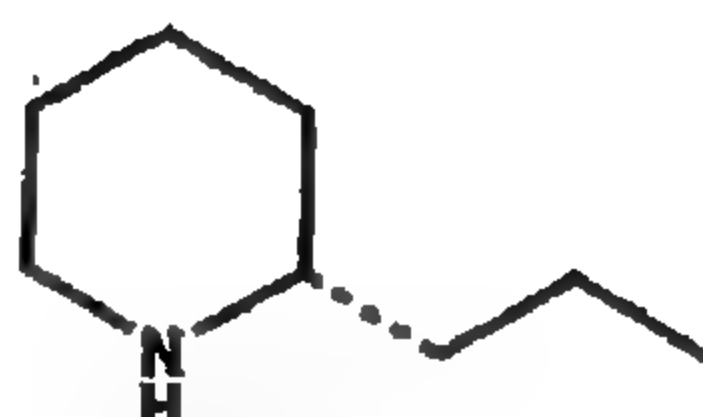
Pseudopelletierine



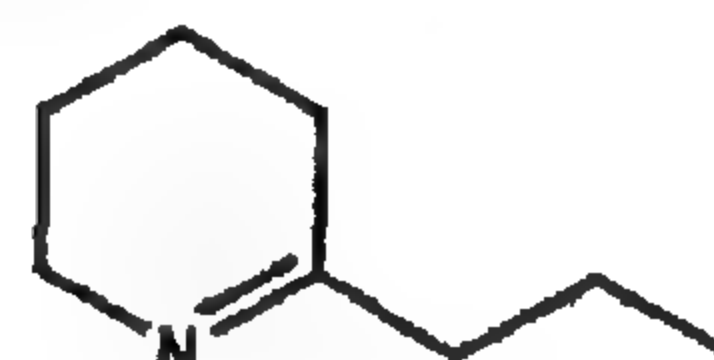
Piperine



N-Methylconiine



(+)-Coniine



γ-Coniceine

شكل 4-24. التركيب الكيميائي لعدد من قلويدات البيريدين المتنوعة من نباتات مختلفة.

قلويدات السولانم *Solanum alkaloids*

العديد من النباتات من العائلة البانجانجية Solanaceae تحتوي على القلويدات السترويدية والتي تبنى على الهيكل الكربوني للكوليستان C_{27}

cholestane skeleton مثل solasodine و tomatidine (شكل 4-25) وهما في الأساس مشابهاً نيتروجينية لمركبات الصابونين الإستيرويدية steroidal saponins. وأحياناً توجد هذه المركبات في صورة جليكوسيدات حيث يكون لها نشاط سطحي وتحلل خلايا الدم ولذلك تكون سامة عند تناولها وهضمها مثل α -solasodine من نباتات جنس *Solanum* و - α -tomatine من نبات الطماطم. وتشتق هذه المركبات من الكوليسترول مع بعض التعديلات في السلسلة الجانبية. عملية إضافة الأمين يكون فيها الحمض الأميني الأرجينين كمصدر للنيتروجين. ومن أمثلة هذا القسم مركبات solasodine و α -solasodine و α -chaconine والتي توجد في البطاطس ومركبات tomatidine و α -tomatine (شكل 4-25).

سمية القلويدات الإستيرويدية في غاية الأهمية حيث أن عدد من النباتات التي تحتوي هذه المركبات هي محاصيل غذائية رئيسية مثل الطماطم والفلفل والبطاطس. أجريت العديد من الدراسات على إنتاج القلويدات الجليكوسيدية في البطاطس، حيث وجد أن قلويدات α -solanine و α -chaconine (شكل 4-25) تمثل ما يصل إلى 95% من القلويدات في النبات. ويعتبر قلويد α -chaconine هو الأكثر سمية في البطاطس. هذه القلويدات تثبط إنزيم الأسيتايل كولين إستريز acetylcholine esterase وإنزيم البيوترايل كولين إستريز butyrylcholine esterase وتسبب خلل في الأغشية وربما تحدث تشوهات للأجنة teratogenic. أعراض التسمم في حالات التسمم المتوسطة تشمل آلام في البطن والتقيح والإسهال. لكن حالات التسمم الشديدة أو الحادة يمكن أن تظهر أعراض مثل الحمى وارتفاع ضربات القلب وانخفاض ضغط الدم والتنفس السريع وبعض الإضطرابات العصبية. أعلى مستوى للقلويدات يوجد في الأزهار والبراعم يليه الأوراق وأقل المستويات موجودة في الساق والدرنات. بالرغم من أن تركيز القلويدات يزيد في حالة الجروح أو تعرض

الدرنات للشمس. معنى ذلك أن الدرناات الخضراء تحتوى على مستوى على من القلويدات وغير ملائمة للإستهلاك الأدمى.

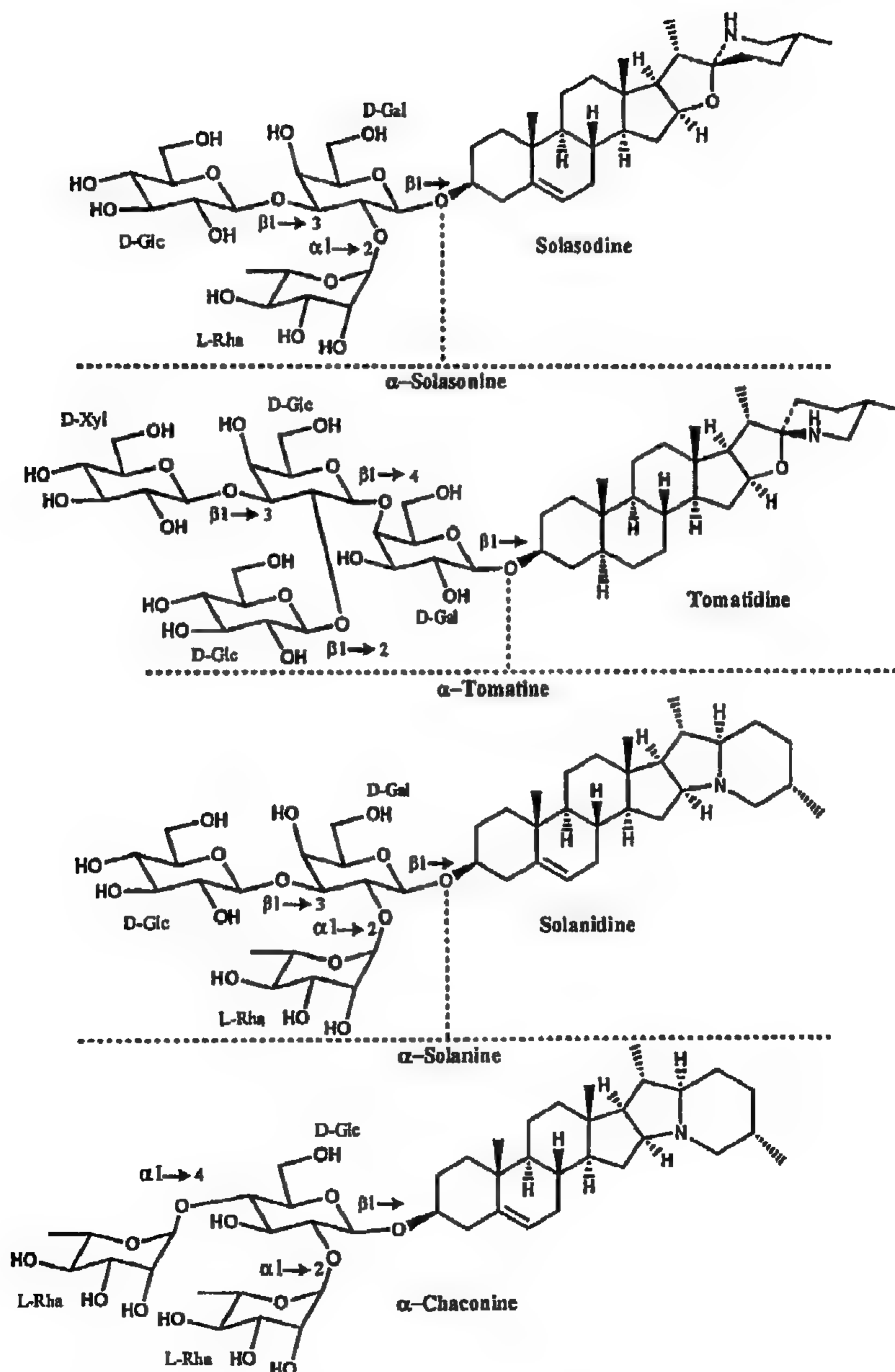
قلويدات *Veratrum*

عدد من النباتات من عائلة Liliaceae خاصة جنس *Veratrum* يحتوى على مجموعة مميزة من القلويدات الإستيرويدية والتي يحدث فيها تغيير جوهري فى هيكل السترويد، حيث تحدث إضافة ذرة كربون إلى الحلقة D ونقص فى ذرة الكربون فى الحلقة C وتصبح الحلقة C خماسية. تشق هذه المركبات من الكوليسترول ومن أمثلة المركبات فى هذا القسم مركب *jervine* ومركب *cyclopamine* وهما مركبان سامين وهما المسئولان عن تأثيرات تشوة الأجنة لنبات *Veratrum californicum*. الحيوانات التى ترعى هذا النبات وبعد الأنواع الأخرى التابعة لهذا الجنس يحدث للنسل الناشئ تشوهات منها احتواء الأجنة على عين واحدة فى منتصف الرأس. قد أثبتت الدراسات أن مركبات *jervine* و *cyclopamine* و *cycloposine* تحدث تشوهات فى الأجنة. بعض القلويدات من نباتى *Veratrum* و *Veratrum album* و *viride* تستخدم فى العلاج لمواد خافضة للضغط مثل مركبات *protoveratrine A* و *protoveratrine B*. هناك عدد آخر من المركبات تتبع هذه المجموعة مثل *pseudojervine* و *veratrosine* و *veracevine* (شكل 4-26).

قلويدات *Holarrhena*

قلف ساق نبات *Holarrhena pubescens* من عائلة Apocynaceae له خصائص مضادة للإسهال وهو شجرة صغيرة توجد فى الهند وعلى جبال الهيمالايا على إرتفاع 1250م. يتم الحصول على القلف

المستخدم في العلاج من الأشجار التي عمرها من 8-12 سنة. النبات يحتوى على عدد من القلويدات الإستيرويدية فى حدود من 1.5 إلى 4.5% وتشمل مركبات *conessine* و *norconessine* و *isoconessine* و *kurchine*

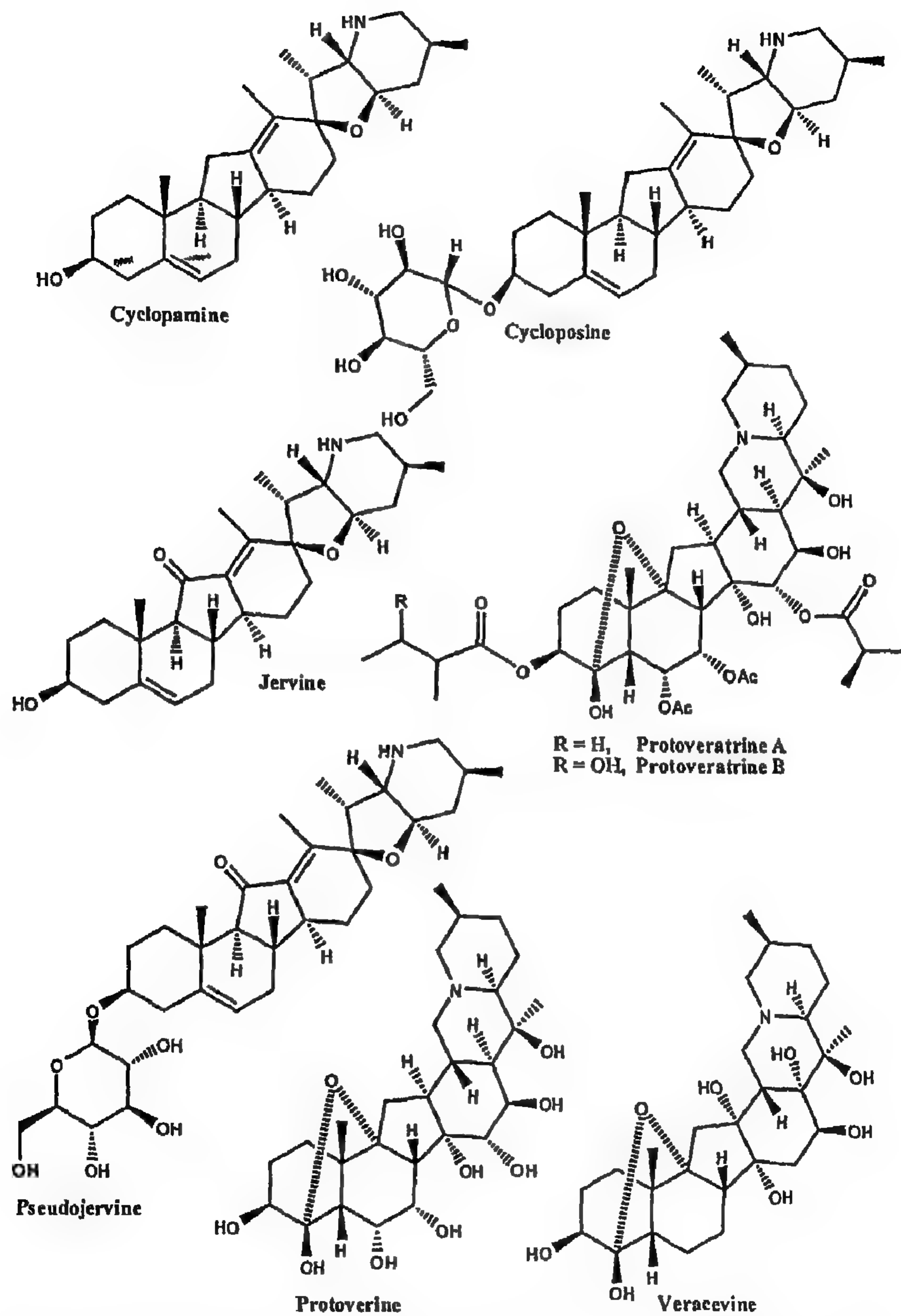


شكل 4-25. أمثلة للقلويدات الإستيرويدية من جنس *Solanum*.

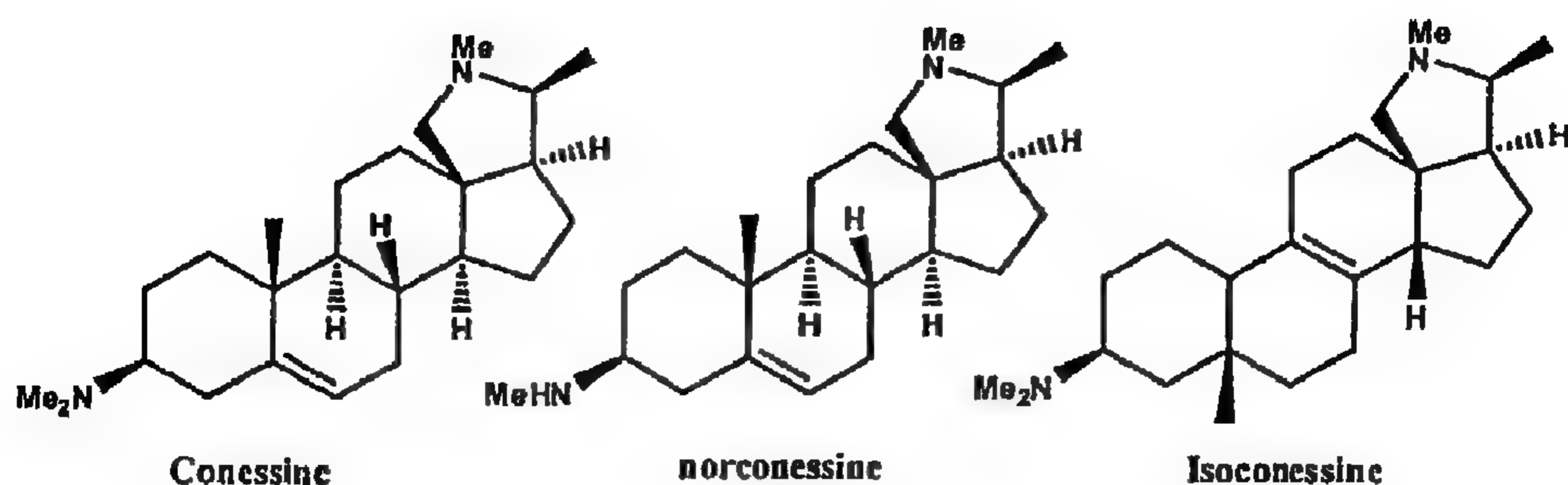
(شكل 4-27). القلف المستخدم في العلاج في الهند من الضروري أن لا تقل نسبة القلويدات فيه عن 2%. أيضا هناك تجهيزة Kurchin Bismuth iodide والتي تحتوى قلويدات في حدود 23-27% وتستخدم في علاج الإسهال المتسبب عن الأميبا.

ط. قلويدات الإيميدازول Imidazole alkaloids

تشتق هذه المركبات من الحمض الأميني الهيستادين L-histadine حيث أن هذا الحمض يحتوى على حلقة الإيميدازول imidazole ring . هذا الحمض يتحول إلى الهيستامين histamine وذلك بفقد مجموعة الكربوكسيل. مركب الهيستامين يسبب الحساسية للإنسان، فعند لدغ الحشرات للإنسان أو تعرضه لحبوب اللقاح فإن ذلك يحفز نشاط إنزيم الهيستامين ديكربوكسيليز histamine decarboxylase ويؤدي إلى زيادة تكون الهيستامين والذي يرتبط بالمستقبلات الخاصة به وتظهر أعراض الحساسية. ومن أعراض الحساسية بالهستامين تمدد الأوعية الدموية والتهاب وتورم الأنسجة وضيق الشعب التنفسية. وفي الحالات الخطيرة قد تحدث الوفاة كنتيجة للإنخفاض الحاد في ضغط الدم. أثبتت الدراسات أن مركب dolichotheline والذي يوجد في نبات *Dolichthele shaerica* من عائلة Cactaceae يشتق من حمض الهيستادين وياقى ذرات الكربون أصلها حمض الليوسين leucine. قلويدات الإيميدازول الموجودة في أوراق نبات الجابوراندى Jaborandi وهو يطلق على نباتى *Pilocarpus microphyllus* و *P. Jaborandi* من عائلة Rutaceae ربما تشتق أيضا من حمض الهيستادين. أوراق نبات الجابوراندى تحتوى بصفة أساسية على مركبى pilocarpine و pilosine (شكل 4-28). مركب pilocarpine له أهمية كبيرة في طب العيون حيث يستخدم كعلاج للمياه الزرقاء glaucoma وكمادة تعمل على إنقباض العين miotic.



شكل 4-26. التركيب الكيميائي لبعض القلويدات الإستيرويدية من جنس *Veratrum*.



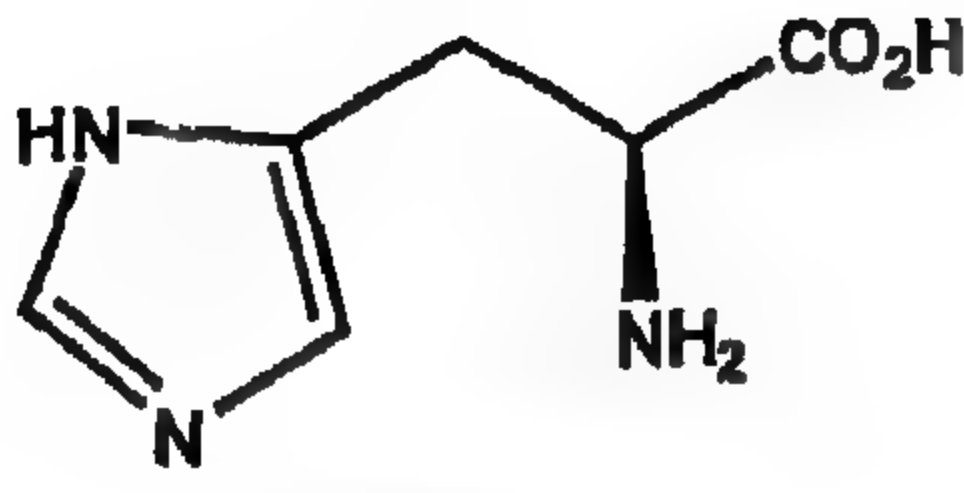
شكل 4-27. التركيب الكيميائي لبعض القلويدات الإستيرويدية من نبات *Holarrhena pubescens*.

قلويدات *Pilocarpus*

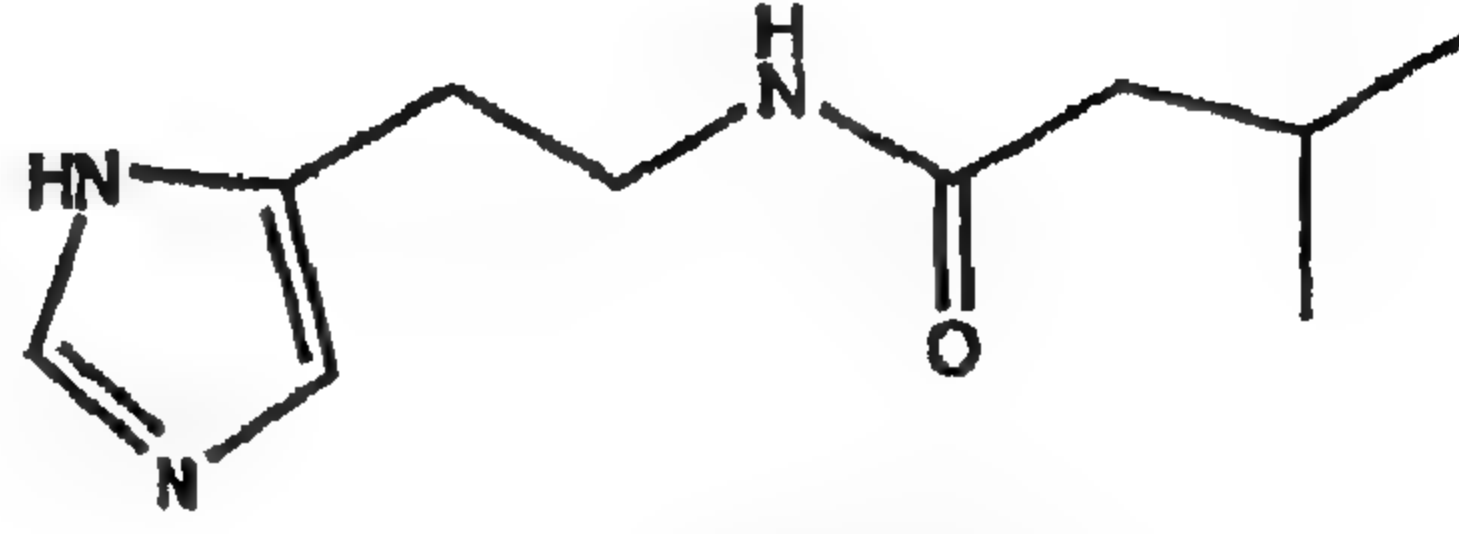
Pilocarpus أو الجابوراندى *jaborandi* هو الوريقات المجففة من نباتات *Pilocarpus jaborandi* و *P. microphyllus* و *P. pennatifolius* من عائلة Rutaceae ، وهو شجرة صغيرة تنمو في البرازيل و الباراجوى. نبات *P. microphyllus* هو المصدر الرئيسى للأوراق الآن. يحتوى النبات في حدود 0.5-10% من القلويدات والمركب الأساسى هو Pilocarpine مع وجود بعض المركبات الأخرى بتركيزات قليلة مثل pilosone وبعض المشابهات مثل isopilocapine و isopilosine (شكل 4-28) وتتكون هذه المشابهات عند إستخلاص القلويدات في وجود القواعد أو بالحرارة. هذه المشابهات غير فعالة بيولوجياً. تركيز القلويدات في الأوراق ينخفض بسرعة عند التخزين.

أملاح مركب pilocarpine هامة جداً في طب العيون حيث تستخدم في صورة قطرة لتضييق العين ومعالجة المياه الزرقاء. مركب pilocarpine يحفز إفراز الأسيتايل كولين لذا يعرف بأنه cholinergic agent وينشط مستقبلات المسكارين muscarine في العين ويسبب انقباض حدقية العين ويزيد من خروج دموع العين. هذا المركب له تركيب مشابه للمسكارين

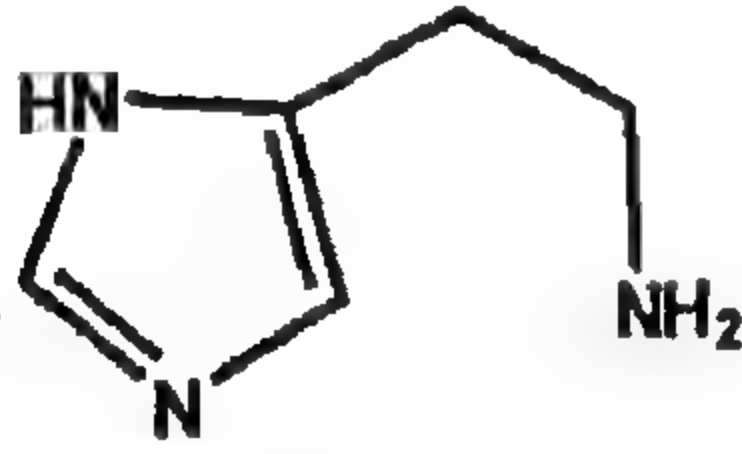
والأسيتايل كولين. هذا المركب يعالج المياه الزرقاء ضيقة وواسعة الزاوية. بالرغم من تأثيره مؤقت وقد تعود المياه الزرقاء مرة أخرى. هذا المركب مضاد للتسمم بالأتروبين. هذا المركب يستخدم أيضا في علاج جفاف الفم لمرضى سرطان الفم والحلق اللذين يعالجون إشعاعياً.



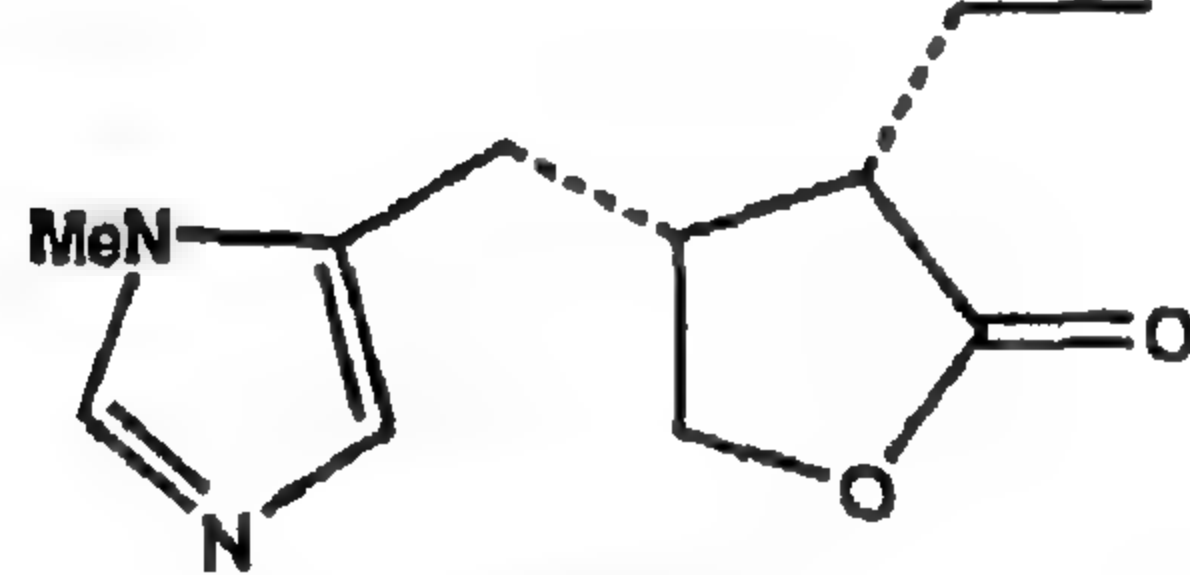
L-Histidine



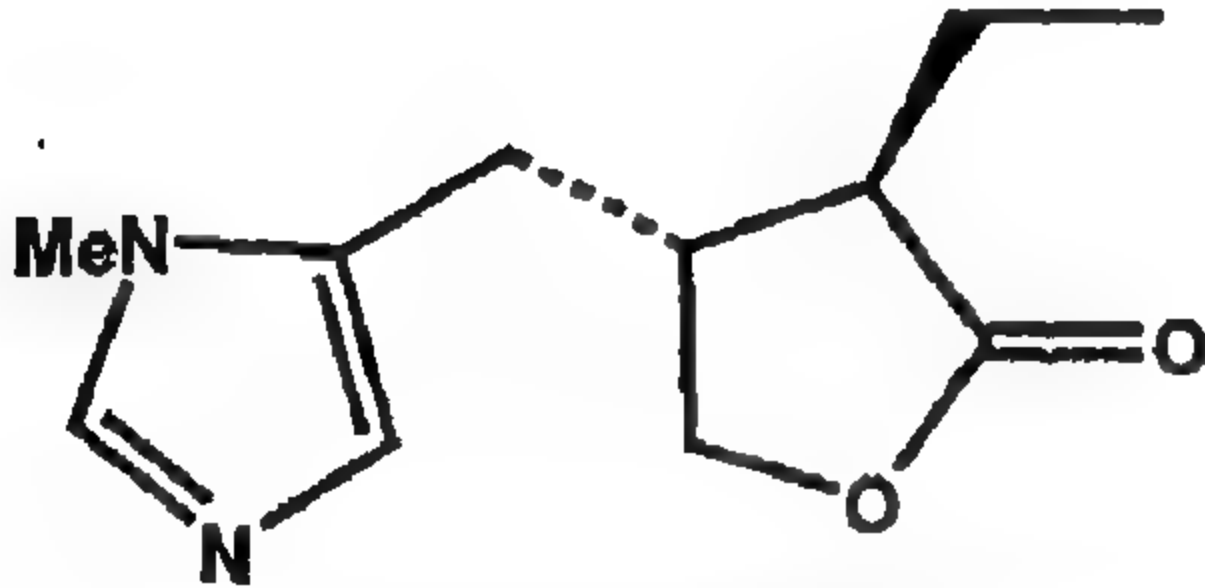
Dolichotheline



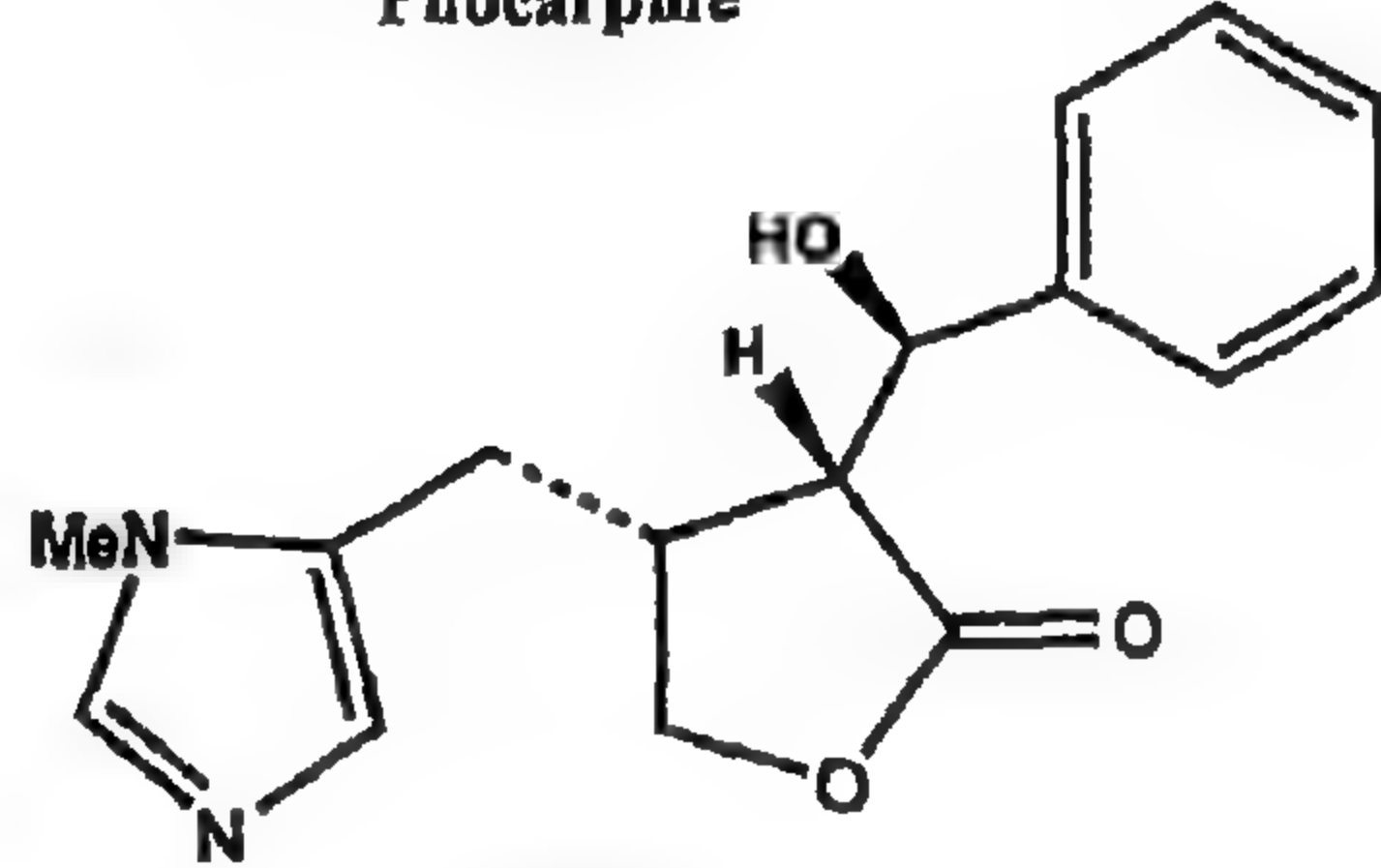
Histamine



Pilocarpine



Isopilocarpine



Pilosine

شكل 4-28. بعض مركبات قلويدات الإيميدازول المشتقة من الحمض الأميني الهيستادين ومركب الهيستامين.

ي. قلويدات الكينوليزيديين Quinolizidine alkaloids

تخلق قلويدات الكينوليزيديين من الحمض الأميني الليسين lysine وذلك من خلال مركب cadaverine. غالبية هذه المركبات تكون ثلاثية أو رباعية الحلقة عدا مركب lupinine والذي هو ثنائي الحلقة. بعض أمثلة لهذه

المركبات موضحة في شكل 4-29. معظم هذه المركبات توجد في العائلة البقولية Fabaceae لكن توجد أيضا في أجناس متفرقة في بعض العائلات الأخرى مثل Berberidaceae و Chenopodiaceae و Ranunculaceae و Rubiaceae و Solanaceae. بعض النباتات المحتوية على هذه القلويدات مثل بعض أجناس *Laburnum* و *Cytisus* و *Lupinus* يجب أن تعامل على إنها نباتات سامة جداً للإنسان. من الملاحظ أن هناك تركيزات منخفضة جداً من هذه المركبات تتكون في مزارع الأنسجة للنبات المحتوية على هذه القلويدات ، بالإضافة إلى وجود هذه القلويدات في أجناس ليس لها علاقة تقسيمية، فهذا يدل على أن الجين المسئول إنتاج هذه المركبات واسع الانتشار في المملكة النباتية، لكنه ينشط فقط في عدد قليل من الأجناس والتي تستخدمه لإنتاج هذه المركبات للدفاع عن نفسها ضد الحشرات.

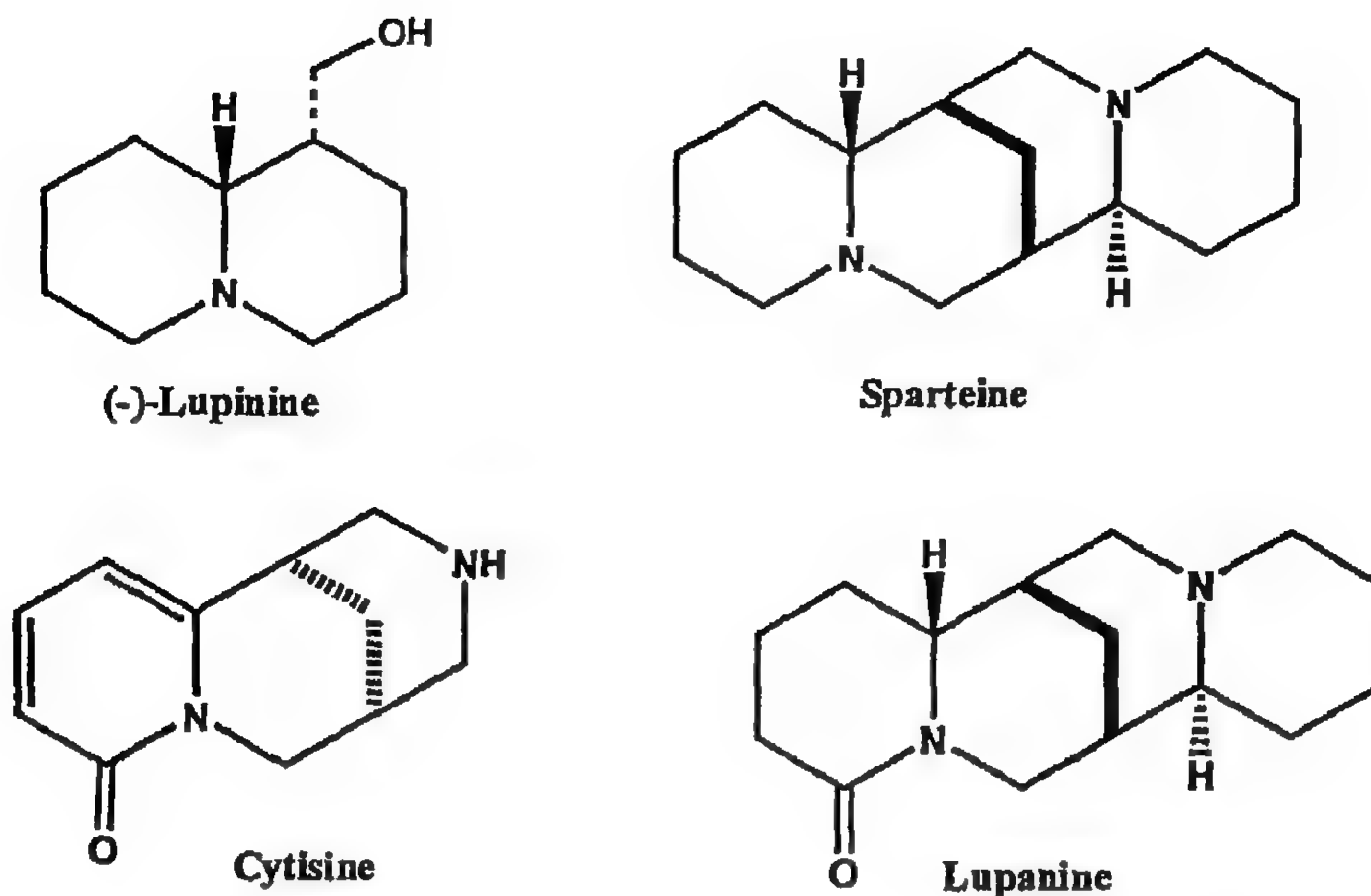
وظيفة قلويدات الكينوليزيديين كمواد دفاعية في النبات يمكن ملاحظته من مقارنة الترمس الحلو *sweet lupin* والذي هو خالي من القلويدات ونبات الترمس البري أو الذي يسمى الترمس المر *bitter lupin* . حيث وجد أن الترمس الحلو حساس جداً للإصابة بالحشرات وغيرها من الممرضات النباتية. بالإضافة إلى دورها كمواد دفاعية تقوم هذه القلويدات بأدوار أخرى مثل تخزين النيتروجين.

قلويدات الكينوليزيديين لها تأثيرات طبية مثل علاج إرتفاع عدد ضربات القلب ومسكن مركزي للجهاز العصبي وخافض لضغط الدم وخافض للسكر. سمية هذه القلويدات وتأثيرتها الطبية ترجع إلى تثبيطها لقنوات الصوديوم والبوتاسيوم وتداخلاتها مع مستقبلات النيكوتين المسكارين للأستيل كولين. مركب *sparteine* من نبات *Cytisus scoparius* يستخدم لخفض ضربات القلب لكن استخدامه قل جداً وذلك لأنه لوحظ أن المركب يحدث له ميتابولزم

ويسبب السمية لـ 10% من المرضى. عدد قليل من الحشرات يقوم باستخدام قلويدات الكينوليزيدين كمواد دفاعية مثل بعض أنواع المن وفراشة pyralid أو *Uresiphita reversalis*. مركب cytisine والذي يوجد بتركيزات عالية في نبات *Laburnum anagyroids* هو مضاد قوى لمستقبلات النيكوتينية للأستيل الكولين أكثر من النيكوتين نفسه. وقد استخدم في أوروبا للعديد من السنوات للمساعدة للإقلاع عن التدخين. مركب vareniciline وهو مركب تم تحضيره مشابه لمركب cytisine استخدم للمساعدة للإقلاع عن التدخين. كما استخدم لتقليل إستهلاك الكحولات بواسطة المرضى.

ك. القلويدات المشتقة من الفينيل الانين Phenylalanine-derived alkaloids

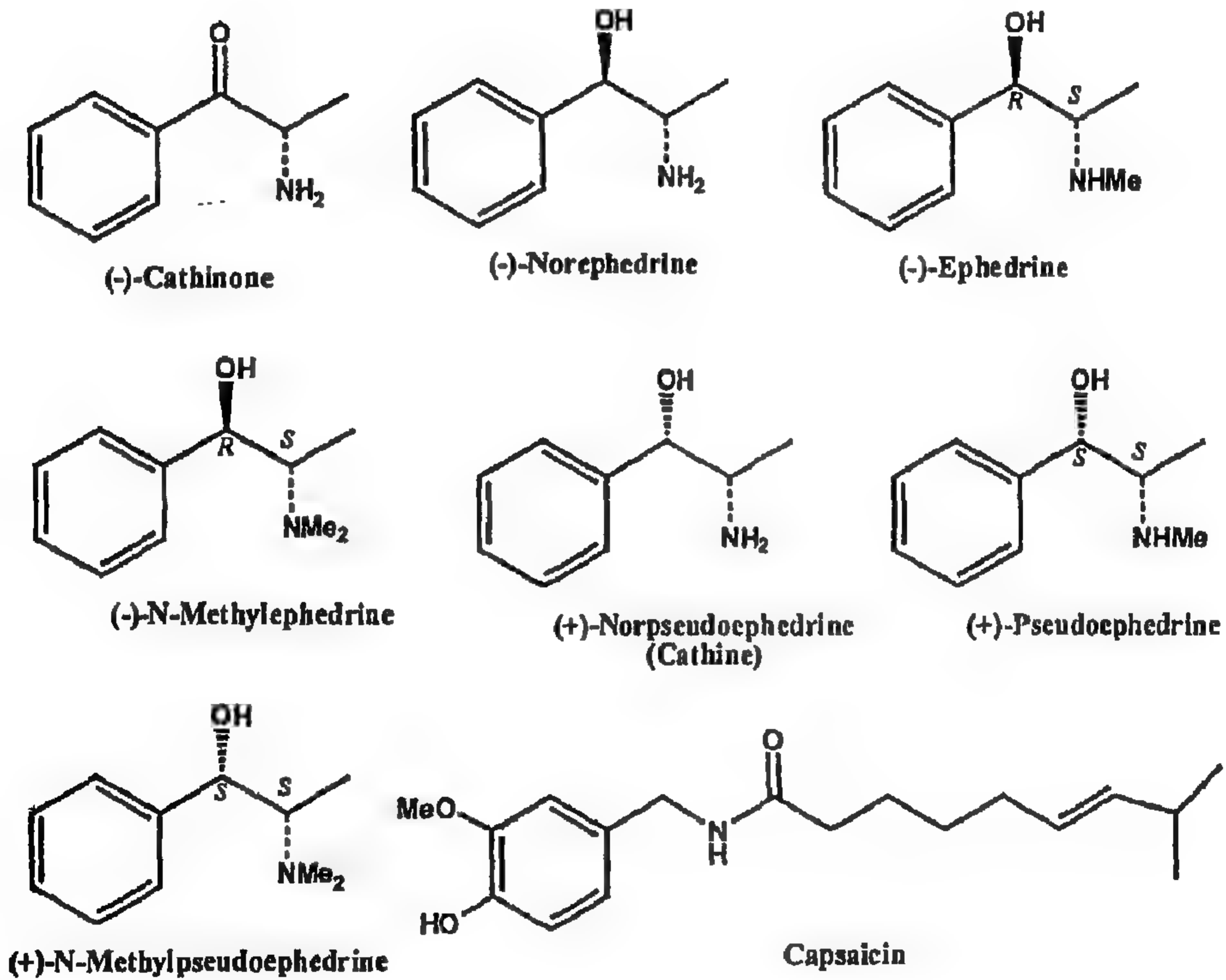
هذه القلويدات لا تحتوى على ذرة نيتروجين في تركيب حلقى غير متجانس أى تكون ذرة النيتروجين في مجموعة أمين أو أميد. لذلك تأخذ عدد من الأسماء مثل القلويدات الأمينية alkaloidal amines أو القلويدات الشبيهة بالأمينات alkaloids-like amines أو القلويدات الأولية protoalkaloids. معظمها مشتقات بسيطة لمركب الفينيل إيثيل أمين phenylethylamine . الحمض الأميني الفينيل الأنين نادراً ما تشتق منه القلويدات. لكنه فى بعض الحالات يكون مصدر الكربون فى بعض القلويدات حيث يعطى نظم تركيبية مثل C_6C_3 و C_6C_2 و C_6C_1 دون أن يكون مصدر للنيتروجين.



شكل 4-29. التركيب الكيميائي لبعض قلويدات الكينوليزيديين.

مركب ephedrine وهو مركب رئيسي في أنواع جنس *Ephedra* وهو مركب مهم موسع للشعب الهوائية ويستخدم في علاج إحتقان الأنف وهو مثال لمركب مشتق من هذا الحمض أو حمض الفيناييل ألانين. بالرغم من أن ephedrine يحتوي على نفس الهيكل الكربوني والنيتروجيني لحمض phenylalanine إلا أن الحمض يقدم فقط السبع ذرات كربون أو ما يعرف بـ C_6C_1 . وتتخلص مكانية تكوين مركب الإفيدرين والمركبات القريبة منه في أن حمض الفيناييل ألانين ربما يتحول من حمض السيناميك إلى حمض البنزويك والذي يحدث له ارتباط مع حمض البيروفيك ليكون مركب وسطي عبارة عن diketone والذي يحدث له إضافة مجموعة أمين ليكون (-)-cathinone وهذا المركب يحدث له إختزال ليكون مجموعة من المركبات مثل norephedrine و norepseudoephedrine (cathine) وكذلك يحدث له إضافة ميثايل على الأمين N-methylation ليكون ephedrine و N-methylephedrine و pseudoephedrine و N-

methylpseudoephedrine (شكل 4-30) هذه المركبات الستة الأخيرة توجد في النباتات من جنس *Ephedra*. كما أن مركب norpseudoephedrine هو أيضا المركب الرئيسي في نبات القات khat أو *Catha edulis* والذي يمتنع في بعض البلاد الأفريقية والعربية كمنشط. تنشيط الجهاز العصبي المركزي يرجع معظمه لمركب cathinone (شكل 4-30) هذا المركب الطبيعي مشابه في تأثيره المركبات المصنعة amphetamine/dexamphetamine.



شكل 4-30. أمثلة للقلويدات المشتقة من الفيناييل ألانين والمعزولة من نباتات مختلفة.

القات Khat أو الشاي الحبشى يتكون من الأوراق الطازجة لنبات *Catha edulis* من عائلة Celastraceae وهى شجرة صغيرة تزرع في

أثيوبيا وغرب وجنوب إفريقيا وفي اليمن. الأوراق تستخدم على نطاق واسع في بعض الدول العربية والأفريقية حيث تمضغ لتأثيرها المنشط. هذا الاستخدام التقليدي يخفف من الإحساس بالجوع والتعب، كما يعطى إحساس بالسعادة. حيث أن المتناول له يصبح أكثر بهجة وكثير الكلام حيث أصبح القات من العادات الإجتماعية. الاستخدام الطويل الأجل منه قد يسبب ارتفاع ضغط الدم والأرق أو حتى الهوس. الأوراق الصغيرة تحتوى على 0.1-0.3 % من قلويد cathinone وهو المركب الرئيسى الذى يسبب تنشيط الجهاز العصبى المركزى.

مركب الأميد capsaicin (شكل 4-30) وهو المكون الذى يسبب الطعم اللاذع فى الفلفل الحار (الشيللى) chilli papper أو *Capscicum annuum* من العائلة الباذنجانية Solanaceae. وبصرف النظر عن أهميته فى الطهى فإنه أيضا يستخدم طبياً لعمل كريمات للتغلب على الإلآم الناتجة من التهابات الهريس herpes وبعض المستحضرات الأخرى لتخفيف الإلآم الموضعية. كما أن هناك محاليل رش منه تستخدم لتطبيق القانون والدفاع عن النفس حيث يسبب سعال شديد ودموع وعمى مؤقت وإحساس حارق قوى. التأثير الحريف أو الحراق لمركب capsaicin يرجع إلى تأثيره على مستقبلات الألم ويجعلها أقل حساسية. الجزء الأروماتى من هذا المركب يشتق من الفينايلى ألأئين فى حين الجزء الحمضى أصلة بوليكتيد polyketide .

الإفيدرا *Ephedra*

نبات الإفيدرا أو ما يسمى Ma Huang يعتبر واحد من أقدم الأدوية المعروفة حيث أستخدم بواسطة الصينيين منذ حوالى 5000 سنة وهو يتكون من النبات الكامل أو الأجزاء الخضرية لأنواع مختلفة من جنس *Ephedra* من عائلة Ephedraceae والذى يشمل *Ephedra sinica* و *E.*

E. equisetina وفي الصين و *E. major* و *E. intermedia* و *E. geriadiana* من الهند والباكستان. يوجد ثلاث أزواج من المشابهات الضوئية النشطة من المركبات في هذه النباتات وهي *ephedrine* (-) و (+) *pseudoephedrine* و *methylephedrine* (-) و (+) *methylephedrine* و *norephedrine* (-) و (+) *norephedrine* (شكل 4-30). عادة يمثل مركب (-) *ephedrine* من 30 إلى 90% من القلويدات، لكن في نبات *E. intermedia* فإن تركيز مركب *pseudoephedrine* يزيد عن *ephedrine*.

مركب *ephedrine* يحدث تأثيرات تشبة مركب النورادرينالين *noredrenaline* وأنه فعال عن طريق الفم وله فترة عمل أطول من النورادرينالين ، وهو أيضا موسع للشعب الهوائية ، كما يستخدم في علاج الربو، كما يعمل كمضيق للأوعية الدموية في الأغشية المخاطية مما يجعله فعال في علاج إحتقان الأنف. مركب *pseudoephedrine* واسع الاستخدام في تحضيرات معالجة السعال والبرد وإحتقان الأنف. هذان المركبان يستخدمان على نطاق تجارى ويحضران صناعياً لهذا الغرض. من طرق التخليق التجارى لمركب *ephedrine* هو بإجراء عملية التخمير للبنزالدهيد بواسطة *brewer's yeast* أو *Saccharomyces sp.* توجد تجهيزة عشبية *herbal drug* تسمى *ephedra/Ma Haung* تسوق تجارياً تحت اسم *herbal ecstasy* وتتاول هذه التجهيزة يحدث تنشيط للجهاز العصبى المركزى. لكن الكميات الكبيرة منه تسبب الهلوسة وجنون العظمة والهوس. هناك بعض المكملات الغذائية المحتوية على *Ma Haun* تستخدم لإنقاص الوزن وتحسين القدرة على التحمل، لكن لسوء الإستعمال أصبح إستعمالها محدود وكذلك أوقفت في عدد من الدول.

المراجع

- Abourashed EA, El-Alfy AT, Khan IA and Walker L (2003) Ephedra in perspective – a current review. *Phytother Res* 17, 703–712.
- Al-Motarreb A, Baker K and Broadley KJ (2002) Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. *Phytother Res* 16, 403–413.
- Alper KR, Lotsof HS and Kaplan CD (2008) The ibogaine medical subculture. *J Ethnopharmacol* 115, 9–24.
- Aniszewski T (2007). *Alkaloids-Secrets Of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications And Ecological Role*. Elsevier, Amsterdam.
- Appendino G, Minassi A and Daddario N (2005) Hot cuisine as a source of anti-inflammatory drugs. *Phytochem Rev* 4, 3–10.
- Ascherio A , Weisskopf MG , O'Reilly EJ , McCullough ML , Calle EE , Rodriguez C and Thun MJ (2004) Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen . *Am J Epidemiol* 160: 977-984.
- Ashihara H and Crozier A (2001) Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. *Trends Plant Sci* 6: 407 – 413.
- Ashihara H and Suzuki T (2004) Distribution and biosynthesis of caffeine in plants. *Front Biosci* 9: 1864 – 1876.
- Ashihara H, Sano H and Crozier A (2008) Caffeine and related purine alkaloids: biosynthesis, catabolism,

- function and genetic engineering. *Phytochemistry* 69, 841–856.
- Biastoff S and Dräger B (2007) Calystegines. In: Cordell GA (ed) *The Alkaloids*, vol 64. Academic, New York.
- Bieri S, Brachet A, Veuthey J-L and Christen P (2006) Cocaine distribution in wild *Erythroxylum* species. *J Ethnopharmacol* 103, 439–447.
- Blakemore PR and White JD (2002) Morphine, the Proteus of organic molecules. *Chem Commun* 1159–1168.
- Booth M (1998) *Opium: a history*. MacMillan, New York.
- Briskin DP (2000) Medicinal Plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. *Plant Phys* 124: 507 – 514.
- Bruce-Chwatt LJ (1988) Cinchona and its alkaloids: 350 years. *N Y State J Med* 88: 318 – 322.
- Carrera MRA, Meijler MM and Janda KD (2004) Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. *Bioorg Med Chem* 12, 5019–5030.
- Chen F-E and Huang J (2005) Reserpine: a challenge for total synthesis of natural products. *Chem Rev* 105, 4671–4706.
- Dewick PM (2009) *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd Edition. John Wiley & Sons, Ltd., pp. 311-417.
- Du W (2003) Towards new anticancer drugs: a decade of advances in synthesis of camptothecins and related alkaloids. *Tetrahedron* 59, 8649–8687.

- El-Sayed M and Verpoorte R (2007) Catharanthus terpenoid indole alkaloids: biosynthesis and regulation. *Phytochem Rev* 6, 277–305.
- Facchini PJ (2001) Alkaloid biosynthesis in plants: biochemistry, cell biology, molecular regulation, and metabolic engineering applications. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 52, 29–66.
- Fel'pin F-X and Lebreton J (2004) History, chemistry and biology of alkaloids from *Lobelia inflata*. *Tetrahedron* 60, 10127–10153.
- Friedman M (2002) Tomato glycoalkaloids: role in the plant and in the diet. *J Agric Food Chem* 50, 5751–5780.
- Friedman M (2006) Potato glycoalkaloids and metabolites: roles in the plant and in the diet. *J Agric Food Chem* 54, 8655–8681.
- Fujii T and Ohba M (1998) The ipecac alkaloids and related bases . In: Cordell GA (ed) *The alkaloids*, vol 51 . Academic , New York.
- Gates M and Tschudi G (1952) The synthesis of morphine. *J Am Chem Soc* 74: 1109-1110.
- Griffin WJ and Lin GD (2000) Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids . *Phytochemistry* 53: 623 – 637.
- Hartmann T (2004) Plant-derived secondary metabolites as defensive chemicals in herbivorous insects: a case study in chemical ecology. *Planta* 219, 1–4.
- Hartmann T and Ober D (2000) Biosynthesis and metabolism of pyrrolizidine alkaloids in plants and

- specialized insect herbivores . *Top Curr Chem* 209 : 207 – 243.
- Hecht SS (2006) Smoking and lung cancer – a new role for an old toxicant? *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 15725–15726.
- Herbert RB (2003) The biosynthesis of plant alkaloids and nitrogenous microbial metabolites. *Nat Prod Rep* 20, 494–508.
- Houghton PJ, Ren Y and Howes MJ (2006) Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. *Nat Prod Rep* 23, 181–199.
- Hsiang YH , Hertzberg R , Hecht S and Liu LF (1985) Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I . *J Biol Chem* 260 : 14873 – 14878.
- Humphrey AJ and O'Hagan D (2001) Tropane alkaloid biosynthesis. A century old problem unresolved. *Nat Prod Rep* 18, 494–502.
- Kaufman TS and R'urveda EA (2005) The quest for quinine: those who won the battles and those who won the war. *Angew Chem Int Ed* 44, 854–885.
- Klein RM (1987) *The green world: an introduction to plants and people*. HarperCollins , New York.
- Korpan YI, Nazarenko IV, Skryshevskaya IV, Martelet C, Jaffrezic-Renault N and El'skaya AV (2004) Potato glycoalkaloids: true safety or false sense of security? *Trends Biotechnol* 22, 147–151.

- Leete E (1964) Biosynthesis of the hemlock alkaloids. The incorporation of acetate-1-C 14 into coniine and conhydrine . J Am Chem Soc 86 : 2509 – 2513.
- Li H-J, Jiang Y and Li P (2006) Chemistry, bioactivity and geographical diversity of steroidal alkaloids from the Liliaceae family. Nat Prod Rep 23, 735–752.
- Lorence A and Nessler CL (2004) Molecules of interest. Camptothecin, over four decades of surprising findings. Phytochemistry 65, 2735–2749.
- Montllor CB , Bernays EA and Barbehenn RV (1990) . Importance of quinolizidine alkaloids in the relationship between larvae of *Uresiphita reversalis* (Lepidoptera: Pyralidae), and a host plant *Cytisus monspesiellanus* . J Chem Ecol 16 : 1853 – 1865.
- Noble RL (1990) The discovery of the Vinca alkaloids-chemotherapeutic agents against cancer. Biochem Cell Biol 68 : 1344 – 1351.
- Nugroho LH and Verpoorte R (2002) Secondary metabolism in tobacco. Plant Cell Tiss Org Cult 68, 105–125.
- O'Connor SE and Maresh JJ (2006) Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. Nat Prod Rep 23, 532–547.
- O'Connor SE and Maresh JJ (2006) Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. Nat Prod Rep 23 : 532 – 547.
- Philippe G and Angenot L (2005) Recent developments in the field of arrow and dart poisons. J Ethnopharmacol 100, 85–91.

- Reynolds T (2005) Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloes. *Phytochemistry* 66 : 1399 – 1406.
- Rivier L (1981) Analysis of alkaloids in leaves of cultivated *Erthroxylum* and characterization of alkaline substances used during coca chewing . *J Ethnopharmacol* 3 : 313 – 335.
- Röder E (1995) Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids . *Pharmazie* 50 : 83 – 98.
- Schiff PL (2002) Opium and its alkaloids. *Am J Pharm Educ* 66, 186–194.
- Scott IM, Jensen HR, Philog`ene BJR and Arnason JT (2008) A review of *Piper* spp. (Piperaceae) phytochemistry, insecticidal activity and mode of action. *Phytochem Rev* 7, 65–75.
- Springob K and Kutchan T M (2009) Introduction to the different classes of natural products. In: Osbourn K and Lanzotti V (eds) *Plant-derived Natrual Products: Synthesis, function And Applications*, Springer Science + Business Media, LLC, New York, pp. 3-17.
- St`ockigt J, Panjikar S, Ruppert M, Barleben L, Ma X, Loris E and Hill M (2007) The molecular architecture of major enzymes from ajmaline biosynthetic pathway. *Phytochem Rev* 6, 15–34.
- Sullivan DJ Jr, Gluzman IY , Russell D G and Goldberg DE (1996) On the molecular mechanism of chloroquine's antimalarial action . *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 11865 – 11870.
- Thomas CJ, Rahier NJ and Hecht SM (2004) Camptothecin: current perspectives. *Bioorg Med Chem* 12, 1585–1604.

- Unver N (2007) New skeletons and new concepts in Amaryllidaceae alkaloids. *Phytochem Rev* 6, 125–135.
- Van der Heijden R, Jacobs DI, Snoeijer W, Hallard D and Verpoorte R (2004) The *Catharanthus* alkaloids: pharmacognosy and biotechnology. *Curr Med Chem* 11, 607–628.
- Wall ME , Wani MC , Cook CE , Palmer KH , McPhail AT , Sim GA (1966) Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata* . *J Am Chem Soc* 88 : 3888 – 3890.
- Wiesner J, Ortmann R, Jomaa H and Schlitzer M (2003) New antimalarial drugs. *Angew Chem Int Ed* 42, 5274–5293.
- Wink M , Witte L (1983) Evidence for a wide-spread occurrence of the genes of quinolizidine alkaloid biosynthesis . *FEBS Lett* 159 : 196 – 200. .
- Zenk MH , Jünger M (2007) Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds . *Phytochemistry* 68 : 2757 – 2772. .
- Zenk MH and Juenger M (2007) Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry* 68, 2757–2772.
- Zrenner R, Stitt M and Sonnewald U (2006) Pyrimidine and purine biosynthesis and degradation in plants. *Annu Rev Plant Biol* 57, 805–836.

البوليكتيدات Polyketides

1. مقدمة

تخلق البوليكتيدات من وحدة تحتوى على ذرتين من الكربون والتي تشتق من مجموعة الأسيتيت النشطة في صورة أسيتايل كو إنزيم أ acetyl co A و مالونيل كو إنزيم أ malonyl co A. حيث يتكون المركب الوسطى النشط poly-β-keto والذي يحدث له تحلق cyclization إلى حلقة أروماتية سداسية أو حلقة 2-بيرون 2-pyrone. العديد من البوليكتيدات عبارة عن مركبات فينولية مثل مجموعة الفينيل بروبانويدات phenylpropanoids لكن المجموعتين يمكن تمييزهما عن طريق نظام الاستبدال على الحلقة الأروماتية. حيث تحتوى البوليكتيدات المجاميع الفعالة المحتوية على الأكسجين على الكربون المتبادل أى فى الوضع ميتا meta position ، أما فى الفينولات المشتقة من phenylpropanoids فإنه يكون نظام الأكسدة على الوضع أورثو أو ما يعرف ortho oxygenation pattern. العديد من البوليكتيدات تتحد مع وحدات السكر وتكون جليكوسيدات ويمكن أن تحمل مجاميع الأسيتايل على وحدات السكر.

البوليكتيدات الموجودة فى النبات لا تخلق فى الغالب من وحدات الأسيتيت فقط. لكن يحدث أثناء التخليق إتصال ببعض المركبات البادئة precursors للترينيات terpenoids و الفينايل بروبانيد phenylpropanoids مع مجاميع الأسيتيت. كما يحدث أيضا أن يكون جزء من المركبات المتكونة مشتق من الأحماض الأمينية أو الأحماض الدهنية. هذا النظام التخليقى المختلط ينتج عنه عدد وفير من المركبات المتنوعة. فمثلاً نجد

أن هناك ما يعرف القلويدات البوليكيتيدية polyketide alkaloids والذي تتكون عندما تتحد بعض البواديء التي تحتوى النيتروجين مع هيكل البوليكيتيدات. وتقسم البوليكيتيدات إلى عدد من المجاميع على حسب طريقة التخليق.

2. النافثوكينون Naphthoquinones

مركبات النافثوكينون هي مجموعة من المركبات الطبيعية المنتشرة في الطبيعة والموجودة في النباتات والفطريات والأشنات والطحالب. من أهم العائلات النباتية التي تحتوى هذه المركبات Avicenniaceae و Bignoniaceae و Boraginaceae و Droseraceae و Ebenaceae و Tuglandaceae و Nepethaceae و Pulmbagnaceae . كما توجد هذه المركبات في الأكتينومييسيتات actinomycetes مثل *Sterptomyces* والفطريات مثل الفيوزاريوم *Fusarium* و *Marasmius* والفيرتيسلليم *Verticillium* ، وفي الأشنات والطحالب.

تخلق مركبات النافثوكينون من 6 وحدات من الأسيتيت وتفقد واحدة من ذرات الكربون أثناء عمليات التخليق لذلك ينتج هيكل كربوني يحتوى على 11 ذرة كربون في صورة حلقتين سداسيتين two six-membered rings . وتوجد هذه المركبات في النباتات في صورة النافثوكينون أو الصورة المختزلة منها naphthohydroquinones وفي صورة جليكوسيدات ، كما توجد في صورة مونومرات monomers أو في صورة دايمرات dimers أو في صورة ترايمرات trimmers. وتخلق مركبات النافثوكينون في النبات من أكثر من مسار تخليقي وهي:

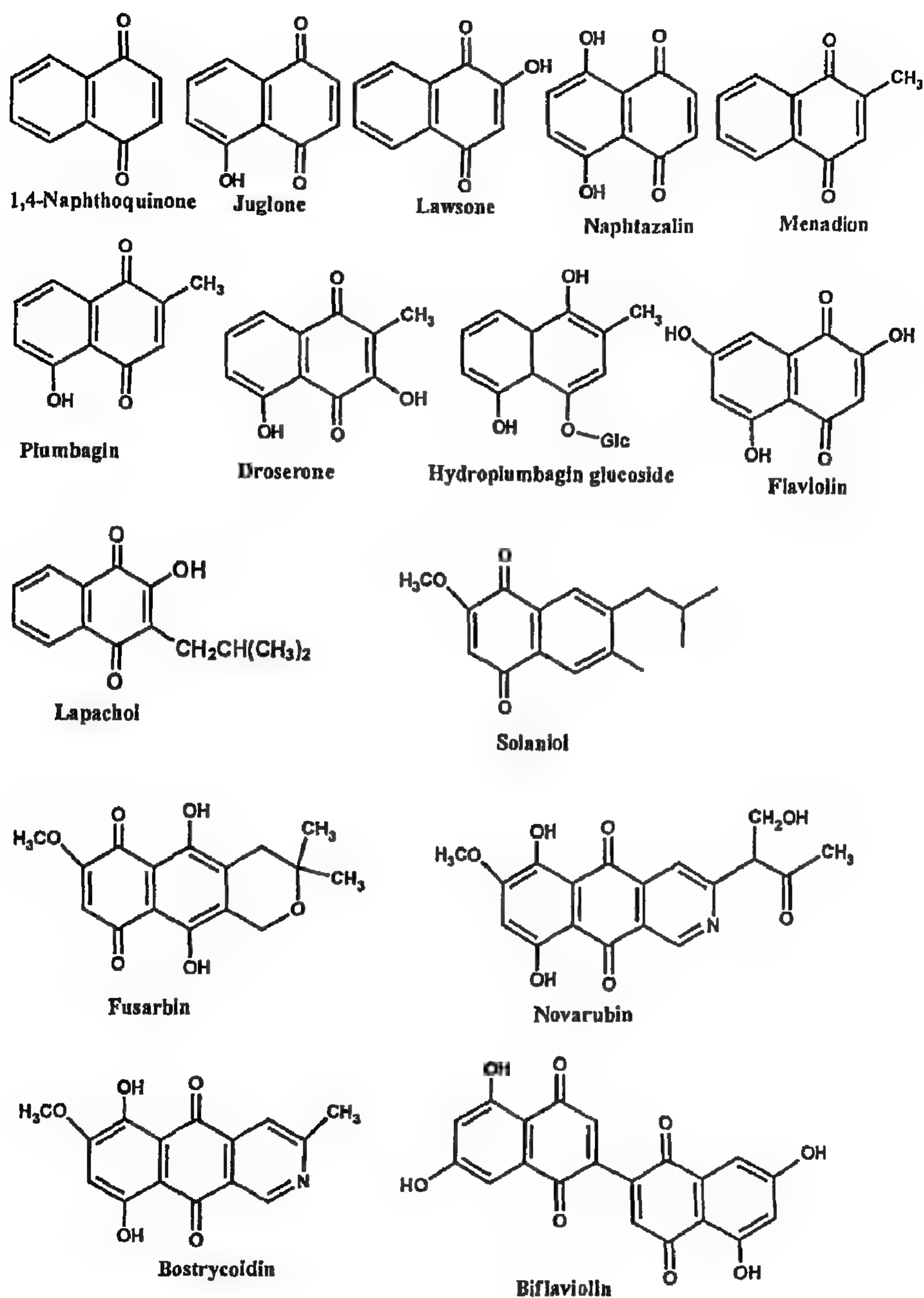
1. Acetate and nalonate pathway (plumbagin)

2. Shikimate/succinyl CoA combined pathway (lawsone)

3. Shikimate/mevalonate pathway (alkannin)

توجد مركبات النافثوكينون في صور عديدة وقد تكون في صورة 1,4-naphthoquinones أو في صورة 1,2-naphthoquinones ومن أكثر المركبات التي تتبع هذه المجموعة شيوعاً juglone و lawsone و plumbagin و lapachol ويوضح شكل 5-1 التركيب الكيميائي لهذه المركبات ومركبات أخرى تتبع هذه المجموعة.

لمركبات النافثوكينون العديد من الأدوار الفسيولوجية فعلى سبيل المثال ubiquinone و plastoquinone وفيتامينات K هي مركبات ذات وظائف بيوكيميائية هامة. وغالباً ما تكون مركبات النافثوكينون ملونة لذلك فهي تعطي الألوان الصفراء والبنية للنباتات لذا فهي هامة في صناعات الصبغات. كما أن لهذه المركبات العديد من النشاطات البيولوجية مثل النشاط المضاد للفطريات مثل مركب shikonin ومشتقاته والنشاط المضاد للبكتيريا مثل مركبات juglone و plumbagin و lawsone والمضاد للطفيليات، وكذلك التأثير السام للحشرات والتأثير المنظم للنمو ليرقات الحشرات، كما أن لها تأثير سام على الأحياء المائية والأسماك. كما لبعض مركبات هذه المجموعة تأثيرات على إنبات ونمو النباتات أي لها تأثيرات أليلوباثية allelopathic effects. ومن أهم المركبات التي تحدث هذا التأثير مركب juglone حيث وجد أن هذا المركب يمكن أن يتحرر في التربة من تحلل بقايا النباتات التي تحتوي عليه ويسبب السمية النباتية للنباتات الأخرى. كما ثبت للعديد من مركبات النافثوكينون تأثير مثبط لنمو النباتات. ويحدث juglone تأثيره على النباتات عن طريق خفض نشاط انزيم $^1\text{H-ATPase}$ وتثبيط نقل الإلكترونات في



شكل 5-1. التركيب الكيميائي لبعض مركبات النافثوكينون ذات الفاعلية البيولوجية.

الميتوكوندريا والكوروبلاست وتقليل أو خفض التمثيل الضوئي وتقليل إمتصاص الماء بواسطة الجذور.

بعض مركبات النافثوكينون مثل plumbagin و lapachol و diospyrin لها تأثير على نمو الخلايا بما في ذلك الخلايا السرطانية وعليه فهي مركبات مضادة للسرطان، كما أن للعديد من مشابهاة مركبات النافثوكينون المخلقة صناعياً تأثيرات مضادة للسرطان ممتازة. العديد من النباتات التي تحتوى مركبات النافثوكينون واسعة الاستخدام في الطب التقليدي أو الطب الشعبي مثل قلف ساق نبات *Kigelia pinata* يستخدم في نيجيريا كمضاد للميكروبات ومضاد للسرطان و مضاد للطفيليات. كما أن قلف وخشب نباتات *Tabebuia avellanedae* و *T. pentaphylla* و *T. orchraceae* شائعة الاستخدام في الطب الشعبي في أمريكا اللاتينية ضد السرطان والالتهابات. قلف جذور نبات *Stereospermum kunthianum* يستخدم بواسطة القبائل في أوغندا لعلاج الحمى.

هذه التأثيرات البيولوجية ترجع إلى قدرة النافثوكينون على تثبيط نقل الإلكترونات electron transport وكمانع للإزدواج في عملية الأكسدة الفوسفورية uncouplers of oxidative phosphorylation وكذلك هي مواد لها القدرة على إحداث عملية الأكلة bioreactive alkylating agents كما أن لها قدرة على إنتاج الشقوق الأكسجينية النشطة reactive oxygenated radicals.

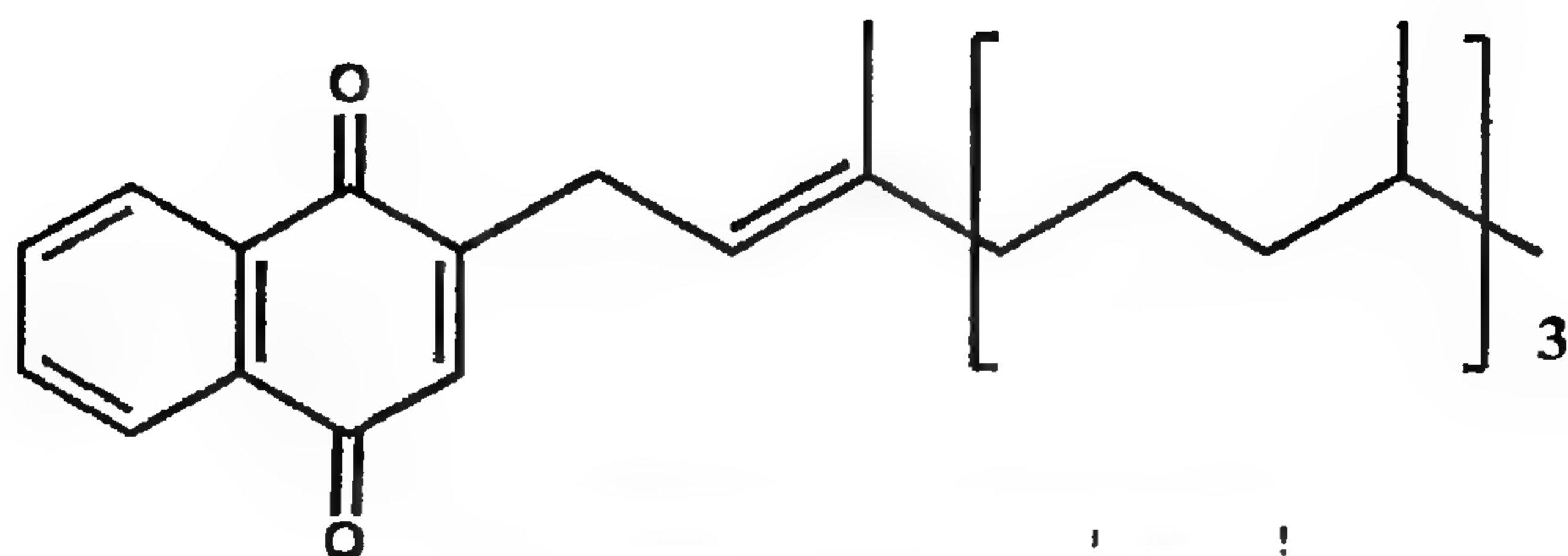
مجموعة فيتامينات K

فيتامينات K مجموعة من المركبات القابلة للذوبان في الدهن والتي تتكون من الهيكل 2-methy-1,4-naphthoquinone مع وجود إستبدال

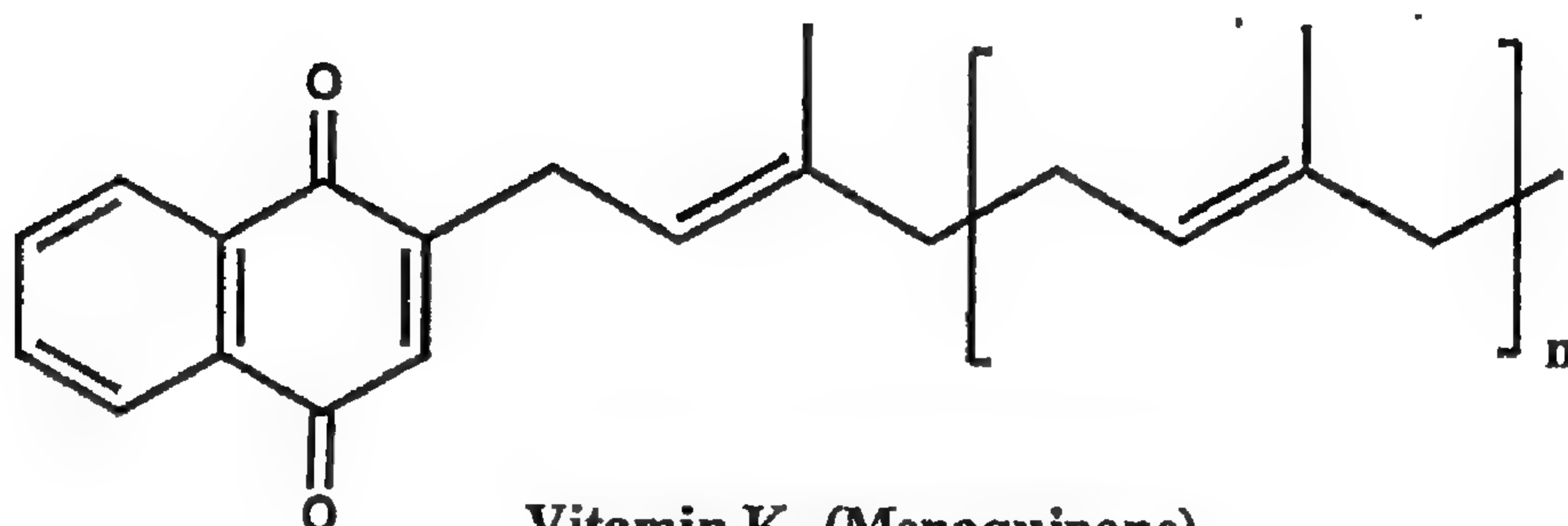
على ذرة الكربون 3 بسلسلة جانبية هيدروكربونية. تخلق هذه المركبات في النبات ويسمى phylloquinone أو فيتامين K1 وتكون السلسلة الجانبية هي phytyl وتحتوى على 20 ذرة كربون. أو تخلق بواسطة البكتيريا ويسمى menaquinone وتكون السلسلة الجانبية مضاعفات لوحدة البرينايل prenyl unit (3-methyl-but-2-en-yl) كما هو موضح فى شكل 5-2. فيتامين K هام جداً كعامل مساعد لعملية إضافة الكربوكسيل إلى الجلوتاميت وتحويله إلى γ -carboxyglutamate وهذه العملية أى إضافة الكربوكسيل إلى الجلوتاميت فى البروتينات هى المسؤولة عن تجلط الدم وتكوين العظام والأوعية الدموية.

3. الأنثراكينون Anthraquinones

الأنثراكينون هى مجموعة من المركبات القريبة تركيبياً من مركبات النافثوكينون والتي تشتق من ثمان وحدات أسييتيت وتتكون من ثلاث حلقات سداسية three six-membered rings. واحدة من ذرات الكربون الستة عشر تفقد بواسطة إزالة الكربوكسيل decarboxylation. مركبات الأنثرون anthrones هى الصورة المختزلة من مركبات الأنثراكينون، وعند إتحاد جزيئين من anthrones أو حدوث تكثيف لجزيئين يتكون dianthrones. هذه الثلاث مجموعات المشتقة من الأسييتيت تحتوى على مجموعتين من الهيدروكسيل على ذرة الكربون 1 وذرة الكربون 8. مجموعة الهيدروكسيل الثالثة يمكن أن تكون على ذرة الكربون 3. هذه المركبات ترتبط بالسكر وخاصة الجلوكوز. وجود مجموعة الكربونيل بالتبادل مع الأريل aryl ينتج عنه مجموعة مكسبة للون قوية strong chromophore وعليه فإن الأنثراكينون لها ألوان صفراء وبرتقالية وحمراء.



Vitamin K₁ (Phylloquinone)



Vitamin K₂ (Menaquinone)
n = 1-13

شكل 5-2. التركيب الكيميائي لمجموعة فيتامينات K.

توجد مركبات الأنثراكينون في عدد من العائلات النباتية غير المرتبطة تقسيمياً مثل العائلة البقولية Fabaceae في جنس *Cassia* وعائلة Rhamnaceae مثل جنس *Rhamnus* وعائلة Polygonaceae مثل *Rheum* وعائلة Asphodelaceae مثل جنس *Aloe*. مركبات الأنثراكينون لها تأثير مضاد للبكتيريا والفطريات وهذا يرجح أن لها دوراً كمركبات دفاعية في النبات.

النباتات المحتوية على الأنثراكينون تستخدم كملينات laxatives في حالات الإمساك المعتادة، فعند تناول مركبات الأنثراكينون و dianthrone فإن هذه المركبات تتحول إلى مركبات arthrone بواسطة البكتيريا في الأمعاء الغليظة وهي مركبات نشطة أو فعالة بيولوجياً، حيث يحفز حركة

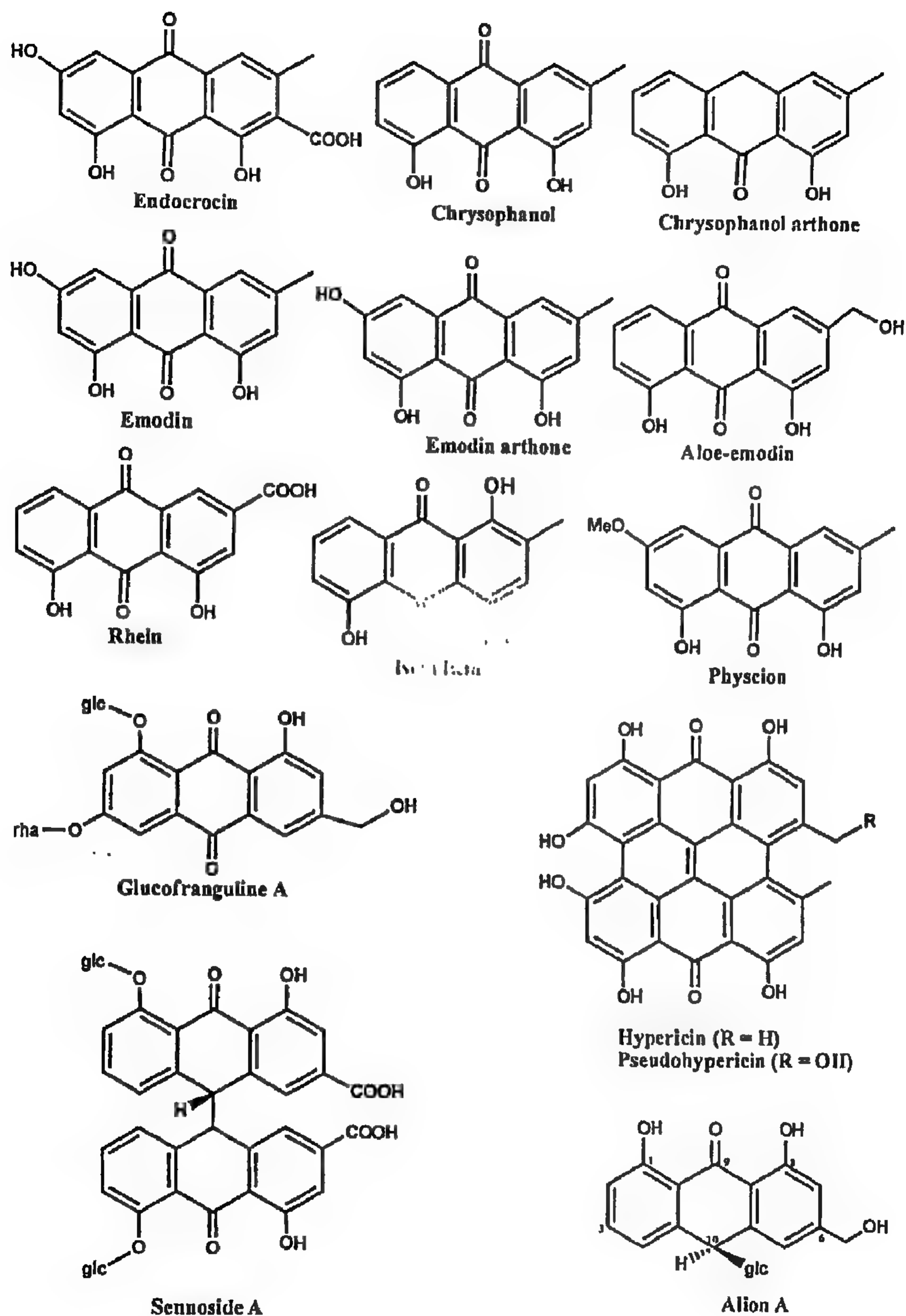
الأمعاء الغليظة ويزيد من إفراز الماء والإليكتروليات في تجويف الأمعاء. كثرة استخدام هذه المركبات كملينات قد يودى إلى الجفاف ونقص العناصر بالجسم. مركب emodin أثبت أن له تأثير طفرى أو محدث للطفرات mutagenic effect. لكن حديثاً بعض الدراسات اقترحت أن له تأثيراً مضاداً للسرطان حيث أنه يسبب الموت المبرمج للخلايا apoptosis ويثبط دورة الخلية والأوعية الدموية. مركبى hypericin و pseudohypericin تتبع مركبات naphthodianthrones والتي توجد في نبات حشيشة سانت جونز أو حشيشة القلب St John's wort أو *Hypericum perforatum* من عائلة Clusiaceae. هذه المركبات ذات اللون الأحمر الداكن تتراكم بالغدد في أطراف الأوراق والبتلات. وكان يعتقد لمدة طويلة أنها المسؤولة عن التأثير المضاد للإكتئاب لهذا النبات، لكن حديثاً اتضح أن المركبات المسؤولة عن التأثيرات الفارماكولوجية لهذا النبات هي hyperforin و adhyperforin. وشكل 3-5 يوضح التركيب الكيميائى لمجموعة من المركبات التى تتبع هذه المجموعة. وفي ما يلى نوضح أمثلة لبعض النباتات ذات الأهمية الطبية والتي تحتوى على مركبات الأنثراكينون.

السنا Senna

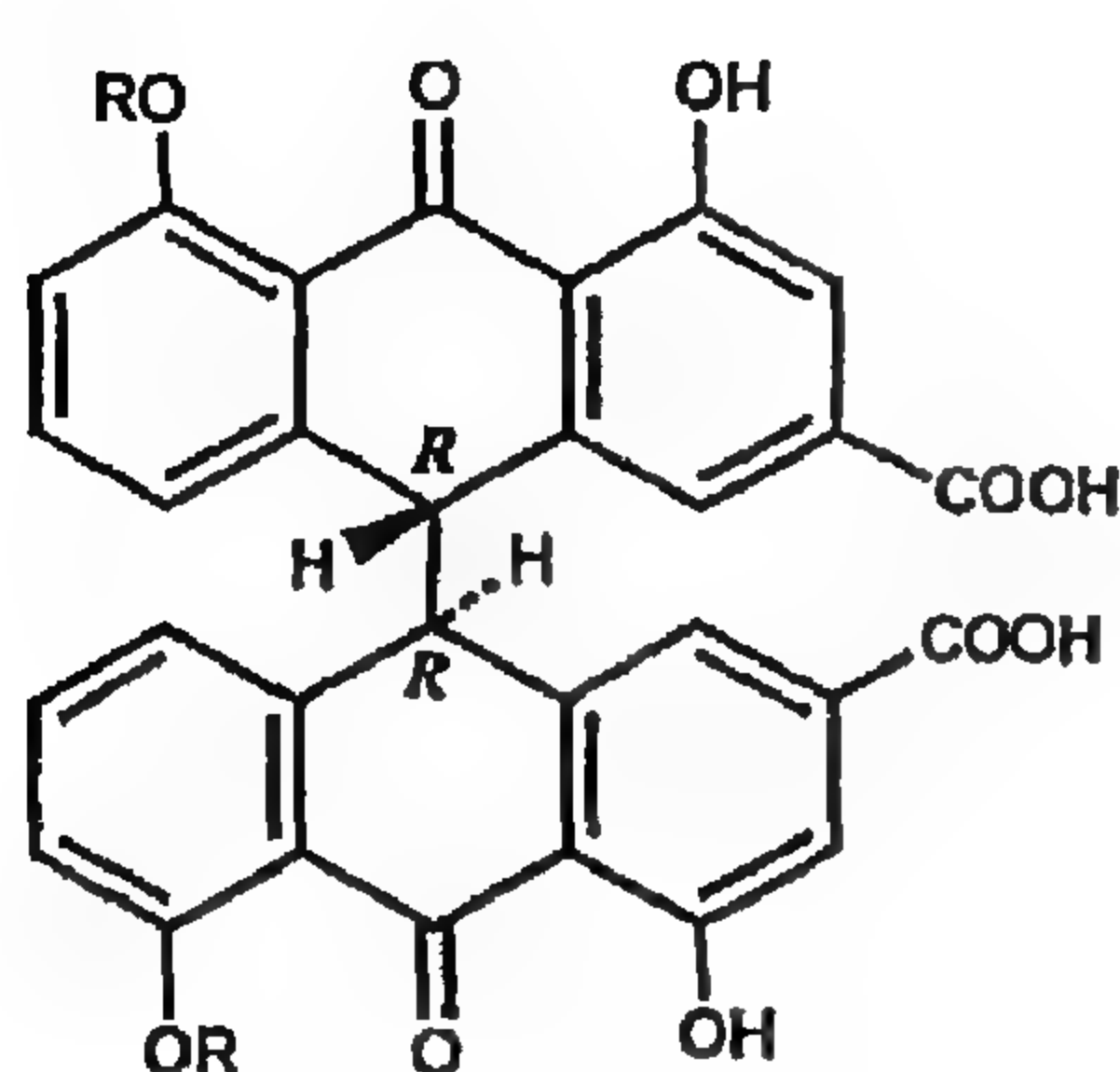
هو عبارة عن أوراق وثمار نبات *Cassia angustifolia* وأحياناً يطلق عليه *Cassia senna* أو *Cassia acutifolia* وهو عبارة عن شجيرة صغيرة، يزرع *Cassia angustifolia* في باكستان والهند في حين ينمو نبات *Cassia senna* وينتج من السودان وغالباً ما ينمو برياً. لا توجد فروق كيميائية بين الأوراق والقرون لهذا النبات. المركبات الفعالة في أوراق وثمار نبات السنا هي عبارة عن dianthrone glycosides حيث يوجد المركبين sennosides A و sennosides B وهي مركبات جليكوسيدية di-O-

glucosides هذه المركبات عند تحليلها في وجود الحامض تعطى مركبات sennidins A و sennidins B كما توجد مركبات sennosides C و sennosides D بتركيزات أقل (شكل 4-5)، كما توجد مركبات أنثراكينون جليكوسيدات أخرى في النبات.

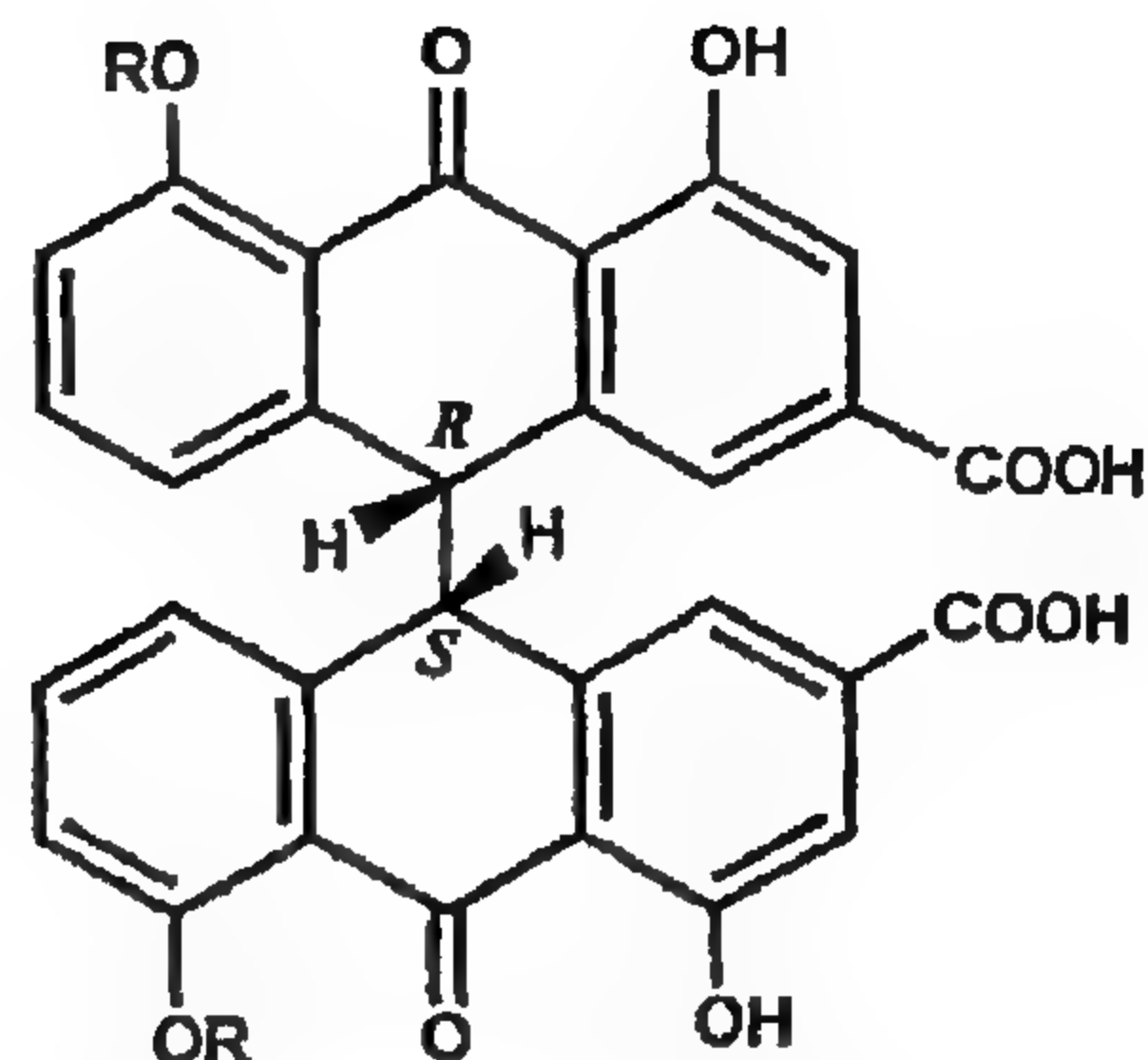
نبات السنا الذي يستخدم طبيياً يجب أن تحتوى في حدود 2% من مركبات dianthrone glycosides ، ونبات السنا ملين يعمل على جدار الأمعاء الغليظة ويؤدي إلى زيادة حركة الأمعاء. بعد تناول النبات عن طريق الفم فإن مركبات sennosides تتحول إلى rhein anthrones والتي لها تأثير مسهل (مسبب للإسهال) قوى. الجزء الجليكوسيدى هام جداً للذويان في الماء و الوصول إلى موضع التأثير، بالرغم من أن الجزء غير الجليكوسيدى هو المسئول عن التأثير الملين أو المسهل. هذا الجزء غير الجليكوسيدى يرتبط بعد ذلك ويخرج عن طريق البول ولا يصل إلى القولون. السنا هو عقار ملين أو مسهل يستخدم في حالات الإمساك العادى (المزمن) أو الإمساك العارض وهو واسع الاستخدام.



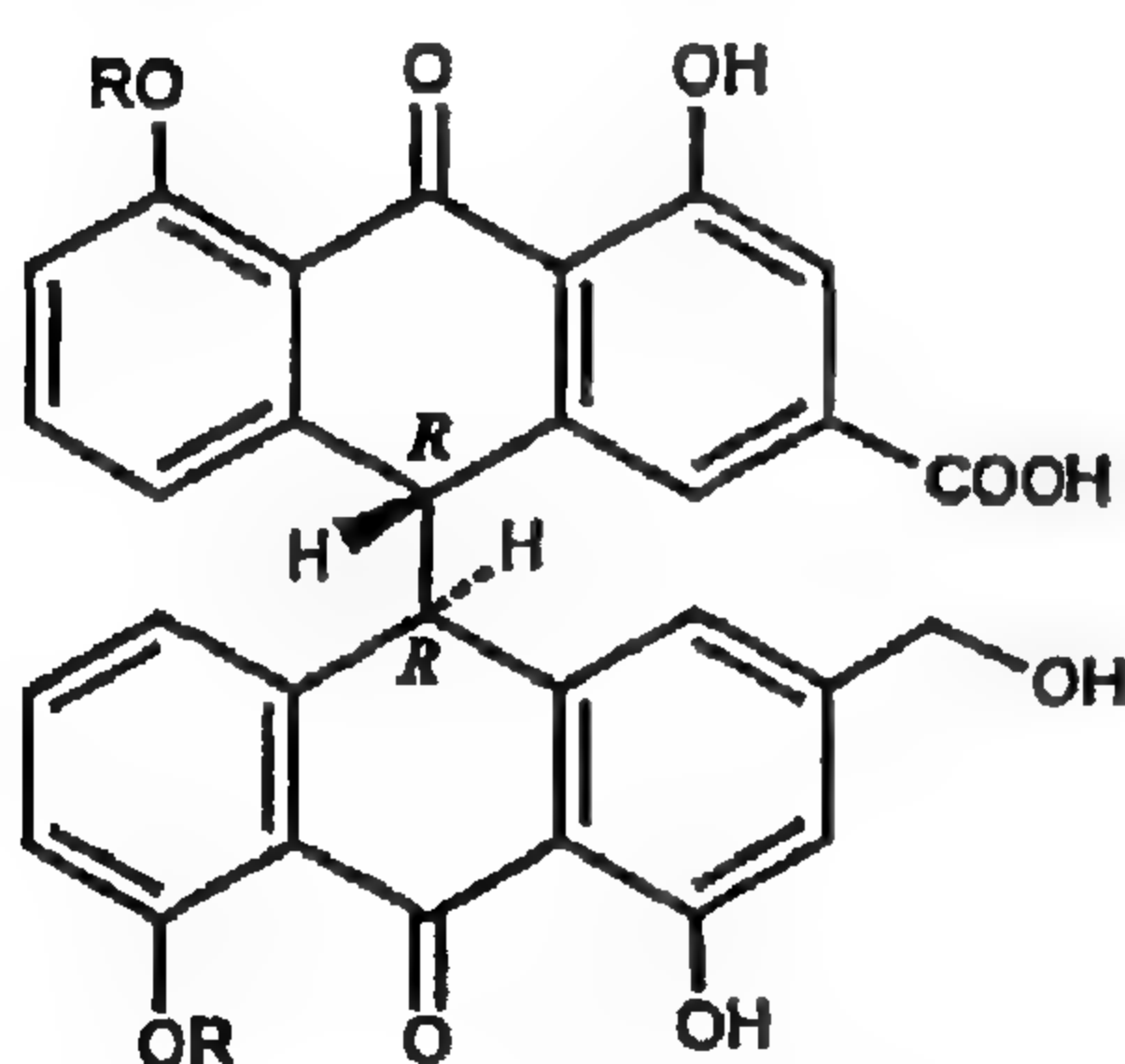
شكل 3-5. التركيب الكيميائي لبعض مركبات الأنثراكينون من تحت مجموعات مختلفة.



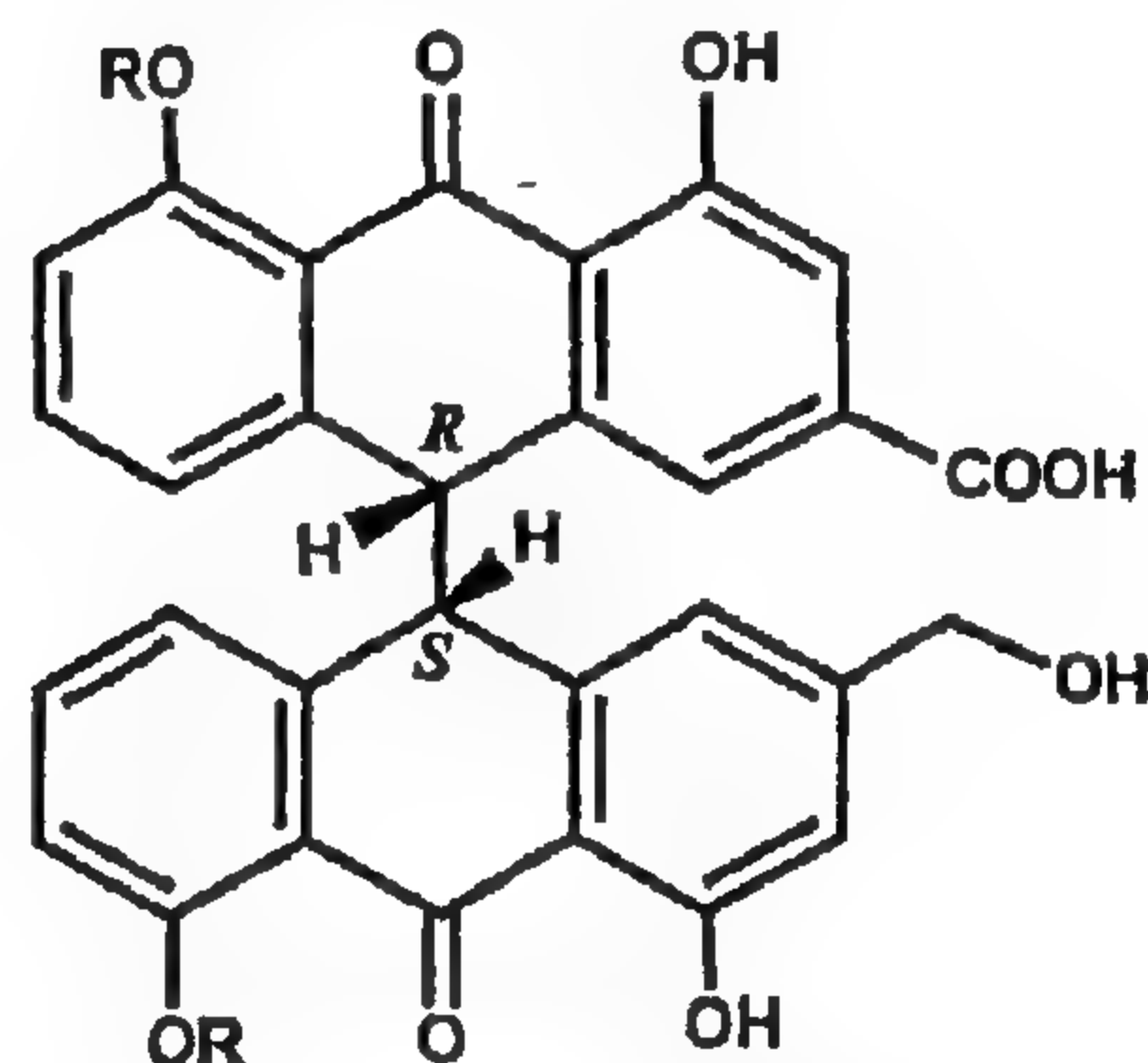
Sennoside A R = Glc
Sennidin A R = H



Sennoside B R = Glc
Sennidin B R = H



Sennoside C R = Glc
Sennidin C R = H



Sennoside D R = Glc
Sennidin D R = H

شكل 4-5. مركبات الأنثراكينون الفعالة في نبات السنا *Cassia angustifolia*.

حشيشة سانت جونز St John's wort

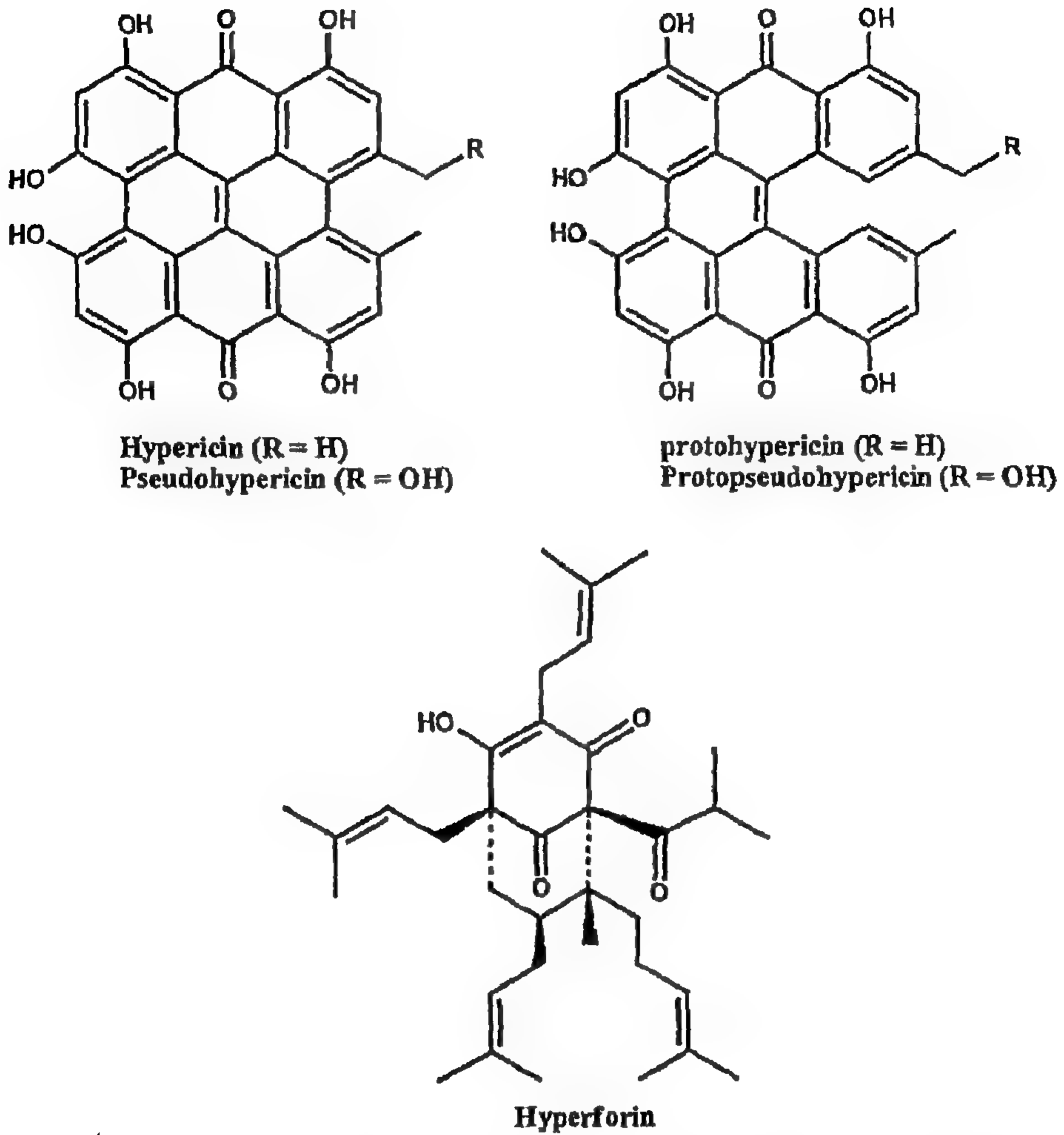
القلم الزهرية المجففة لحشيشة سانت جونز أو *Hypericum perforatum* من عائلة Guttiferae يستخدم لسنوات عديدة في الطب الشعبي أو العلاج بالأعشاب. مستخلص زيت الثمار لهذا النبات يستخدم

كمطهر ومساعد على إلتئام الجروح. هذا النبات يستخدم هذه الأيام بكثرة لعلاج الإكتئاب، والذي يقال إن له فاعلية تكافئ المركبات المعروفة تجارياً لعلاج الإكتئاب مثل Fluoxetine مع تأثيرات جانبية طفيفة. على الرغم من أن هذا النبات فعال جداً في علاج الإكتئاب الخفيف والمتوسط وتحسين المزاج إلا إنه لا يجب تناوله في نفس الوقت مع أدوية علاج الإكتئاب الأخرى لتجنب الأضرار الجانبية الخطيرة. هذا النبات هو حشيشة معمرة ولها العديد من الأزهار الصفراء المميزة للنبات، وهو منتشر في أوروبا حيث يعتبر كحشيشة كما أنه يتواجد في أمريكا الشمالية وقمة النبات والتي تشمل الأزهار في مراحل مختلفة والتي تحتوى على كميات جيدة من المركبات الفعالة يتم حصادها في نهاية الصيف.

النبات الجاف يحتوى على كميات من المركبات الفينولية منها 4-5 % فلافونيدات بالرغم من أن التأثير المضاد للإكتئاب يرجع إلى مركبات naphthodianthrones مثل مركب hypericin (0.1%) ومركب pseudohypericin (0.2%) ومركب hyperforin (شكل 5-5) والنبات الطازج يحتوى أيضا على كميات من مركبات protohypericin و protopseudohypericin والتي تتحول إلى hypericin و pseudohypericin أثناء عمليات التجفيف بواسطة الضوء المرئى. مركب hyperforin هو مركب أساسى محب للدهن يوجد في الأوراق والأزهار (2-3%) والذي يعتقد الآن أنه المسئول الرئيسى عن الخصائص المعالجة للإكتئاب للنبات وكذلك التأثير المضاد للبكتيريا لزيت النبات. المستخلص المائى الإيثانولى القياسى الذى يستخدم طبياً يحتوى على 0.15% من مركب hypericin و 5% من مركب hyperforin .

مركب hypericin له تأثير مضاد للفطريات قوى وربما ذلك يحتاج للضوء وهو الآن تحت الاختبار ضد فيروس نقص المناعة HIV وفيروس الكبد الوبائي C ويرجع تأثيره على الفطريات لتنشيط protein kinases . مركبات hypericin و pseudohypericin تعتبر المحسسات photosensitizers التي تحفز التفاعلات الكيميائية الضوئية. هذان المركبان مسئولان عن ظاهرة الجلود المضيئة photodermatitis والتي تظهر في الأبقار التي ترعى نباتات *Hypericum* . المرضى الذين يتناولون عقار سانت جونس يجب أن يحذروا من التعرض الطويل لضوء الشمس.

كما يوجد بعض النباتات الأخرى ذات الأهمية الطبية التي تحتوى مركبات الإنثراكينون أو مشتقاتها مثل نبات *Rhamnus purshianus* والذي يستخدم قلف ساقه في علاج الإمساك كما في حالة نبات السنا ويحتوى هذا النبات على بعض المواد الفعالة الأساسية مثل cascarosides A و cascarosides B و cascarosides C و cascarosides D (شكل 5-6)، وكذلك يحتوى على مركبات emodin و aloe-emodin و chrysophanol ، وكذلك جليكوسيدات هذه المركبات. نبات Rhubrab أو *Rheum palmatam* وهو نبات يستخدم طبياً من 2700 سنة قبل الميلاد وما زال يستخدم طبياً حتى الآن والجزء المستخدم هو الريزومات. ومن المركبات الفعالة الموجودة في هذا النبات emodin و aloe-emodin و chrysophanol و physcion و جليكوسيدات هذه المركبات، وكذلك مركب rhein و glucorhein ومركبات palmidin A و palmidin B (شكل 5-6). يستخدم هذا النبات في علاج الإسهال على الجرعات المنخفضة وفي علاج الإمساك على الجرعات العالية، كما يستخدم لتحسين الهضم وفتح الشهية وزيادة إفرازات سائل الهضم أو لعلاج ما يعرف بbitter stomachic.



شكل 5-5. مركبات الإنثراكينون الفعالة في حشيشة سانت جونز St John's wort.

نبات الصبار أو *Aloe* والمادة المستخدمة طبياً هي السوائل التي تخرج من أوراق جنس الصبار، حيث غالباً ما تركز هذه العصارة وتجفف ومن النباتات المشهورة في ذلك *Aloe ferox* و *Aloe barbadensis* والناتج بعد التركيز والتجفيف يكون مادة صلبة بنية داكنة أو خضراء بنية تشبه الكتل الزجاجية وشبه منفذة ولها رائحة الصبار القوية. ومن المكونات الرئيسية في

الصبار الجليكوسيدات مثل (alioin) barbalion و isobarbaloin و aloinoside A و aloinoside B و aloe-emodin و anthranol و chrysophanic acid (شكل 5-6) ويستخدم الصبار كمضاد للبكتيريا والفطريات ومضاد للإلتهابات ومحسن أو محفز للجهاز المناعي وملطف ويساعد على إلتئام الجروح.

4. الفلافونيدات Flavonoids

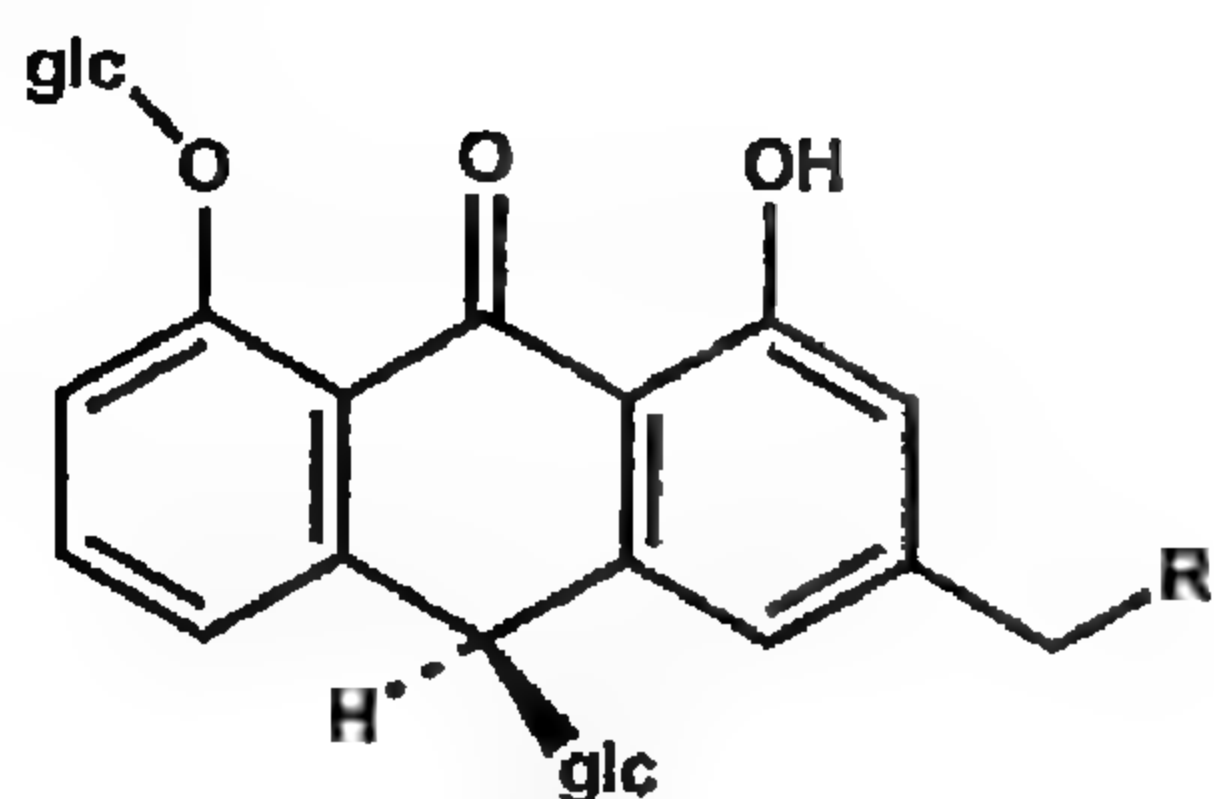
الفلافونيدات هي عبارة عن فينولات عديدة تحتوي 15 ذرة كربون، وهي عبارة عن حلقتين بنزين مرتبطتين بثلاث ذرات كربون. و عليه فإن كلمة أو مصطلح فلافونيد flavonoid عادة يستخدم لوصف مدى واسع من المركبات الطبيعية والتي تشمل الهيكل الكربوني $C_6-C_3-C_6$ أو ما يسمى بـ phenylbenzopyran. وبناءً على مكان ارتباط حلقة البنزين على الجزء benzopyrano أو chromano فإن هذه المجموعة تنقسم إلى ثلاث مجموعات:

أ. الفلافونيدات flavonoids أو 2-phenylbenzopyrans.

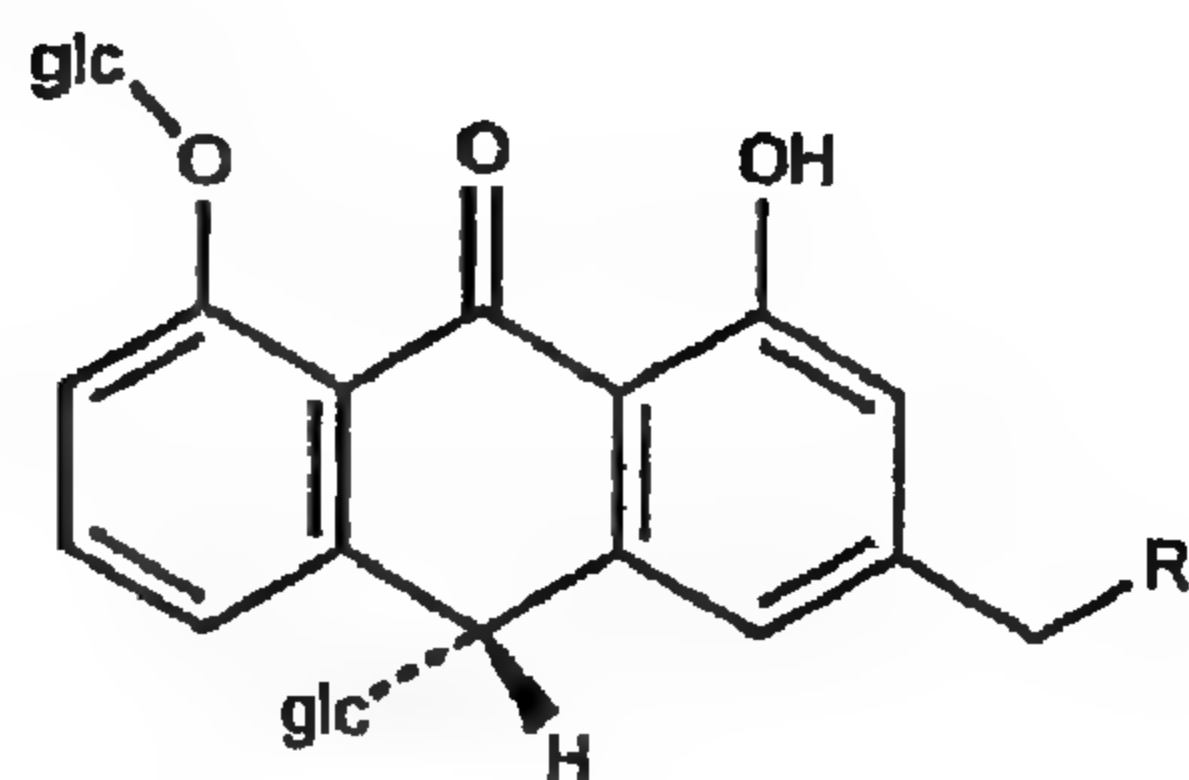
ب. الأيزوفلافونيدات isoflavonoids أو 3-phenylbenzopyrans.

ج. النيوفلافونيدات neoflavonoids أو 4-phenylbenzopyrans.

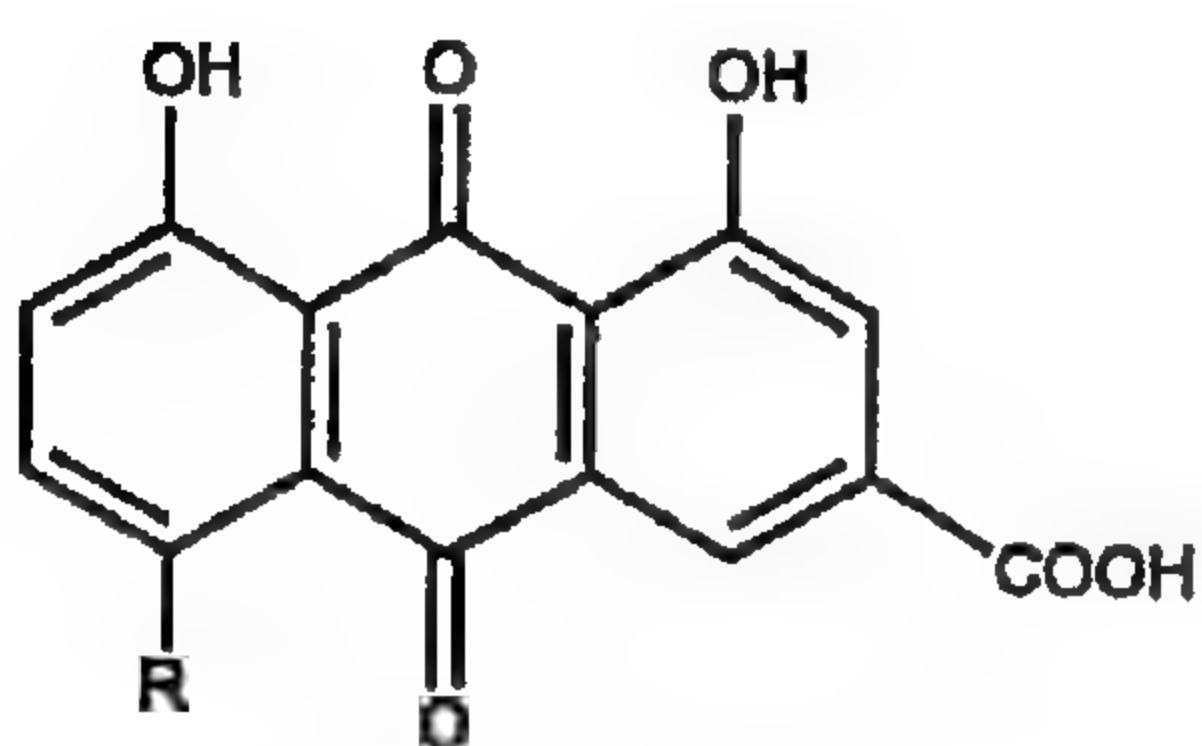
وكما هو موضح في شكل 5-7 فإن كل هذه المجاميع تشتق من مركبات chalcones لذا فهي قريبة في التركيب. وغالباً ما توجد الفلافونيدات في صورة جليكوسيدات ، كما تتجمع عادة في تجويف الخلايا.



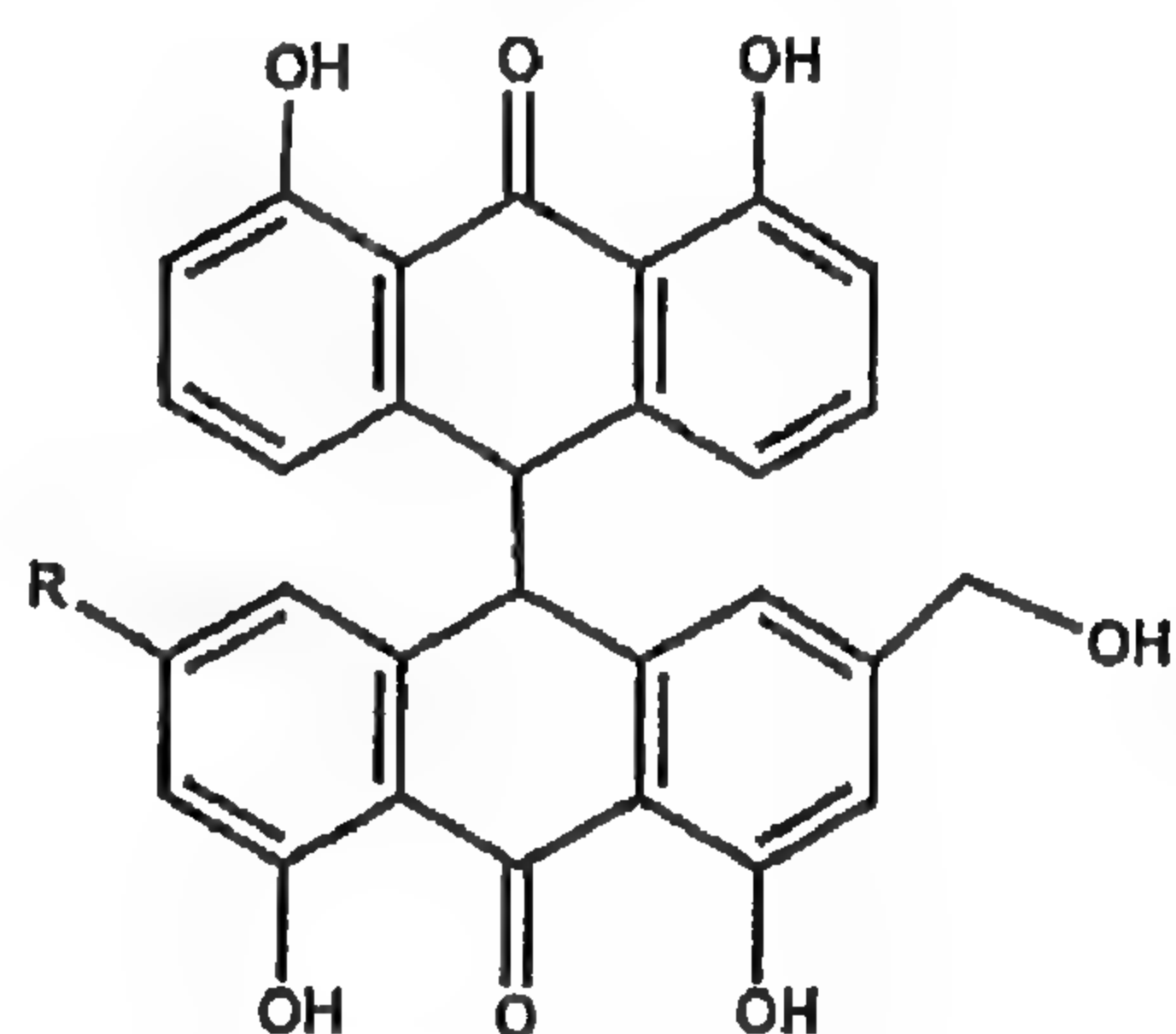
Cascaroside A R = OH
Cascaroside C R = H



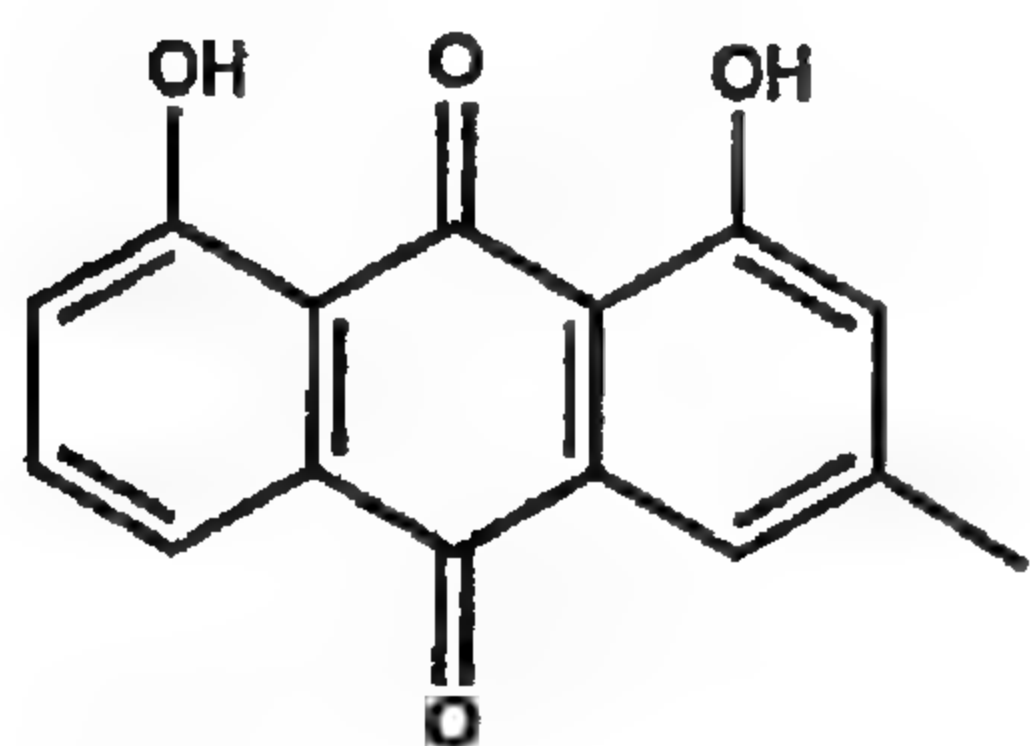
Cascaroside B R = OH
Cascaroside D R = H



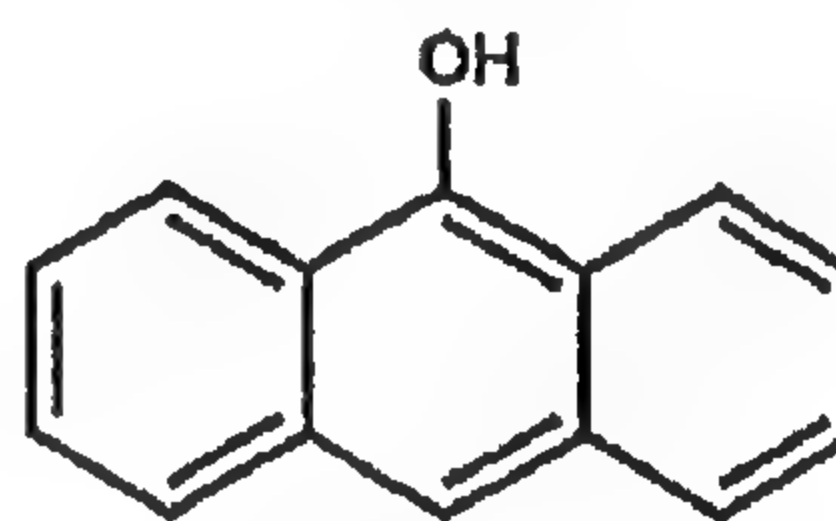
Rhein R = H
Glucorhein R = glucose



Palmidin A R = H
Palmidin B R = CH₃



Chrysophanic acid

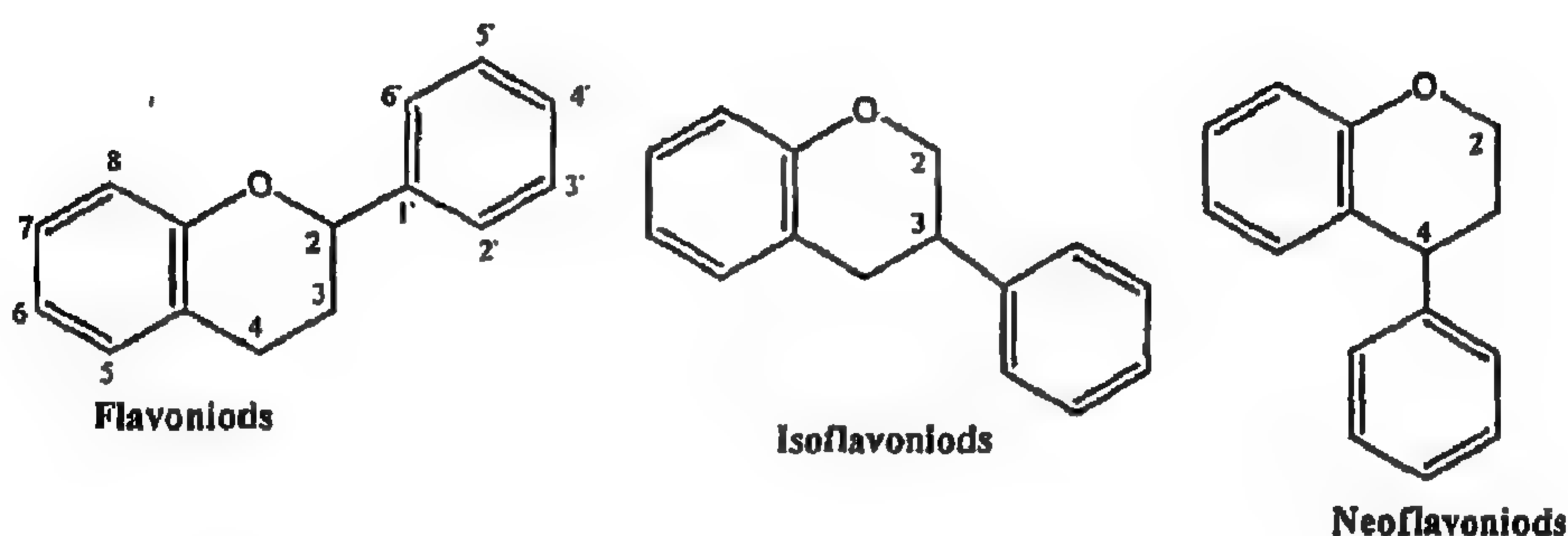


Anthranol

شكل 5-6. مركبات الأنثراكينون الفعالة في نباتات *Rhamnus purshianus* و *Rheum palmatum* و *Aloe ferox* و *Aloe barbadensis*.

أ. الفلافونيدات Flavonoids

تتقسم هذه المجموعة إلى عدد من تحت الأقسام أو الأقسام الفرعية تبعاً لدرجة الأكسدة والتشبع وعدم التشبع في الحلقة غير المتجانسة C إلى ثمانية أقسام وهي: flavan و flavanone و flavone و flavonol و dihydroflavonol و flavan-3-ol و flavan-4-ol و flavan-3,4-diol كما هو موضح في شكل 5-8.



شكل 5-7. الهيكل التركيبي لمجاميع الفلافونيدات والأيزوفلافونيدات والنيوفلافونيدات.

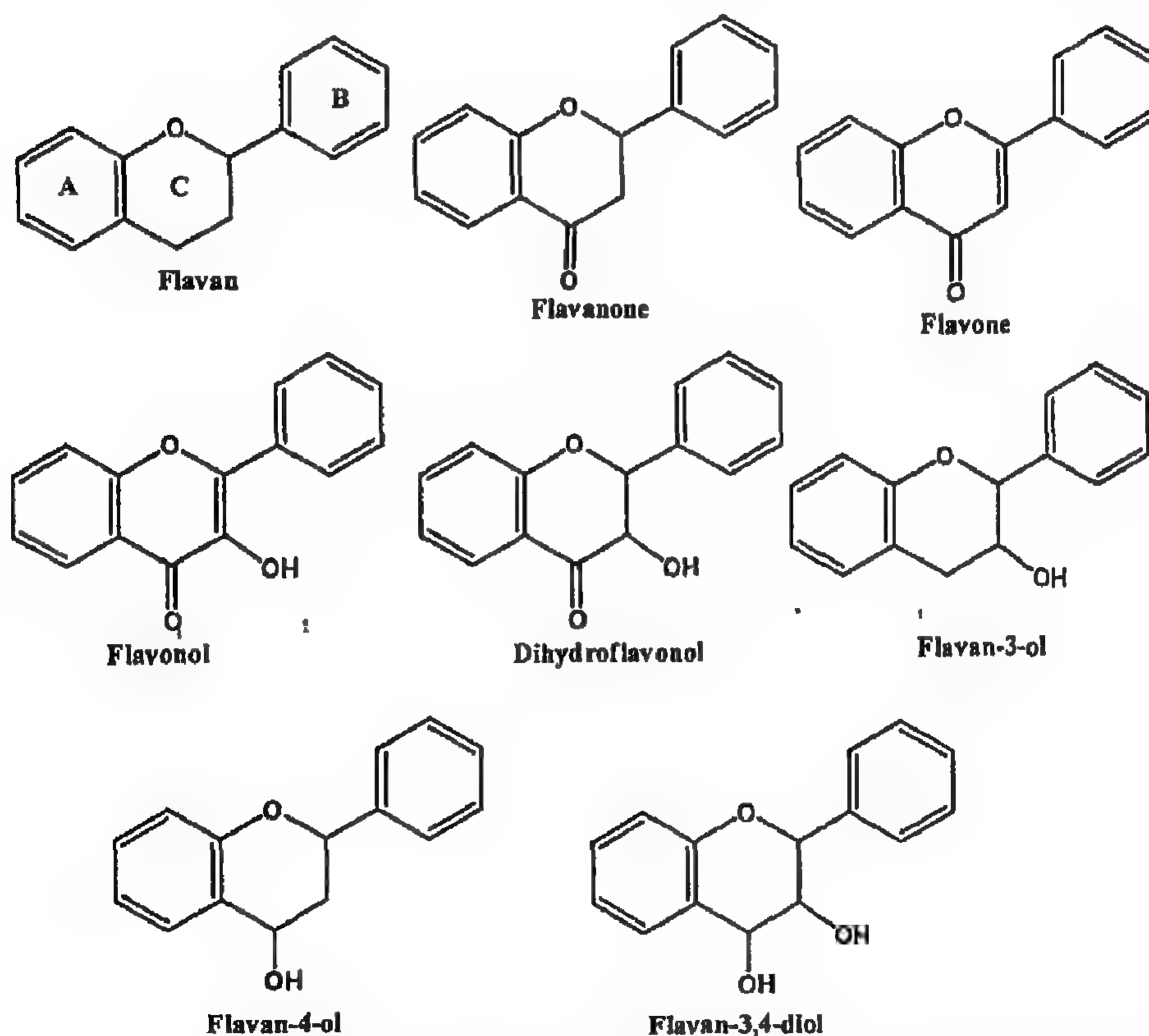
ب- الأيزوفلافونيدات Isoflavoniods

تعتبر الأيزوفلافونيدات تحت قسم من الفلافونيدات حيث تحتوي هذه المركبات الهيكل 3-phenylchroman . بالرغم من التوزيع المحدود في المملكة النباتية لكنها متنوعة التركيب، وهذا ينتج ليس فقط من درجة تعقيد وعدد الاستبدلات على نظام 3-phenylchroman، لكن أيضاً درجات الأكسدة المختلفة على الحلقات غير المتجانسة الإضافية، ولذلك تقسم الأيزوفلافونيدات إلى عدد من المجموعات وهي: isoflavan و isofalvone و isoflavanone و isoflav-3-ene : و isoflavanol و rotenoid و coumestane و 3-coumaronochochomene و arylcoumarin

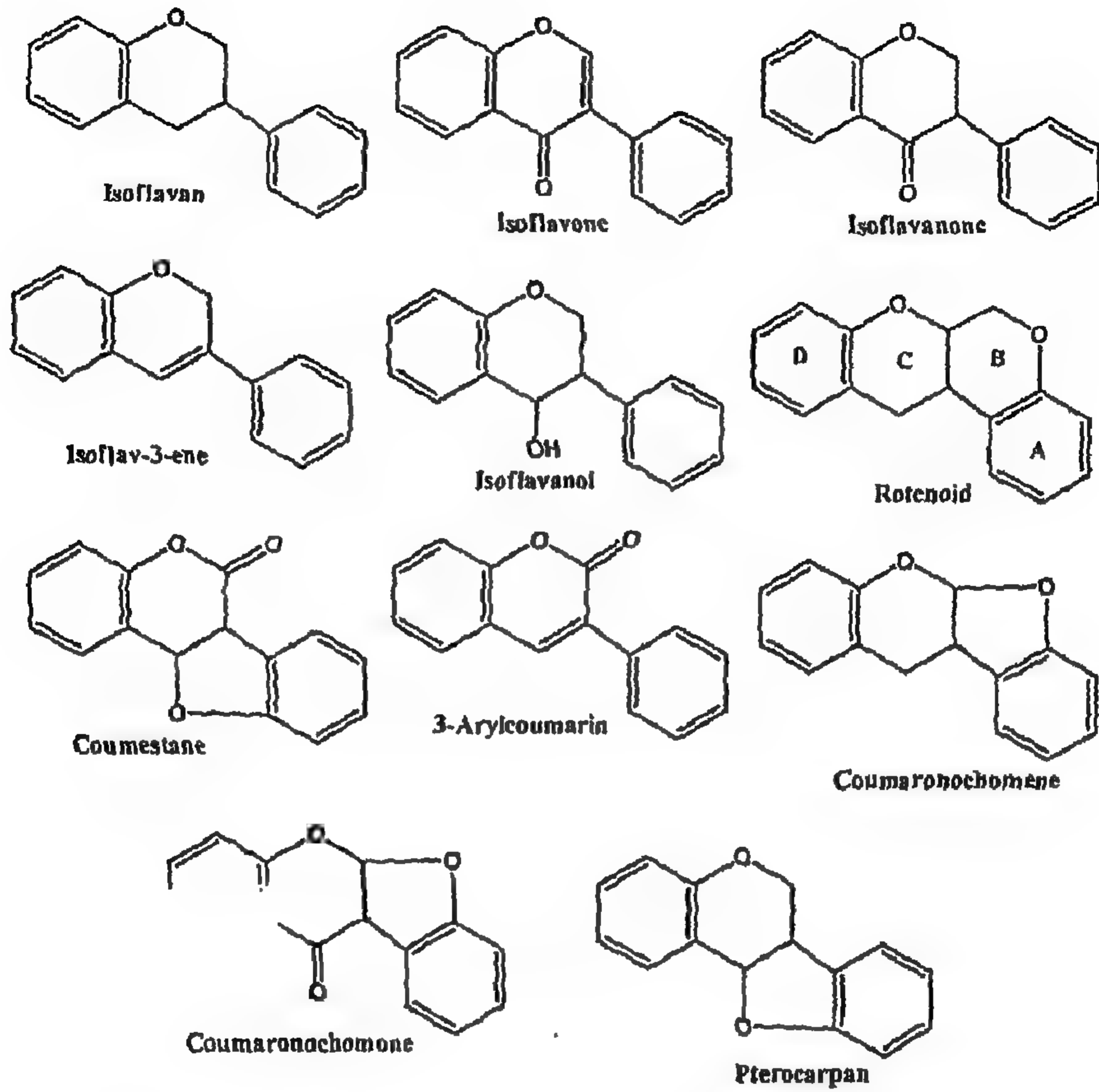
و coumarono-chomone و pterocarpan كما هو موضح في
شكل 5-9.

ج - النيوفلافونيدات Neoflavonoids

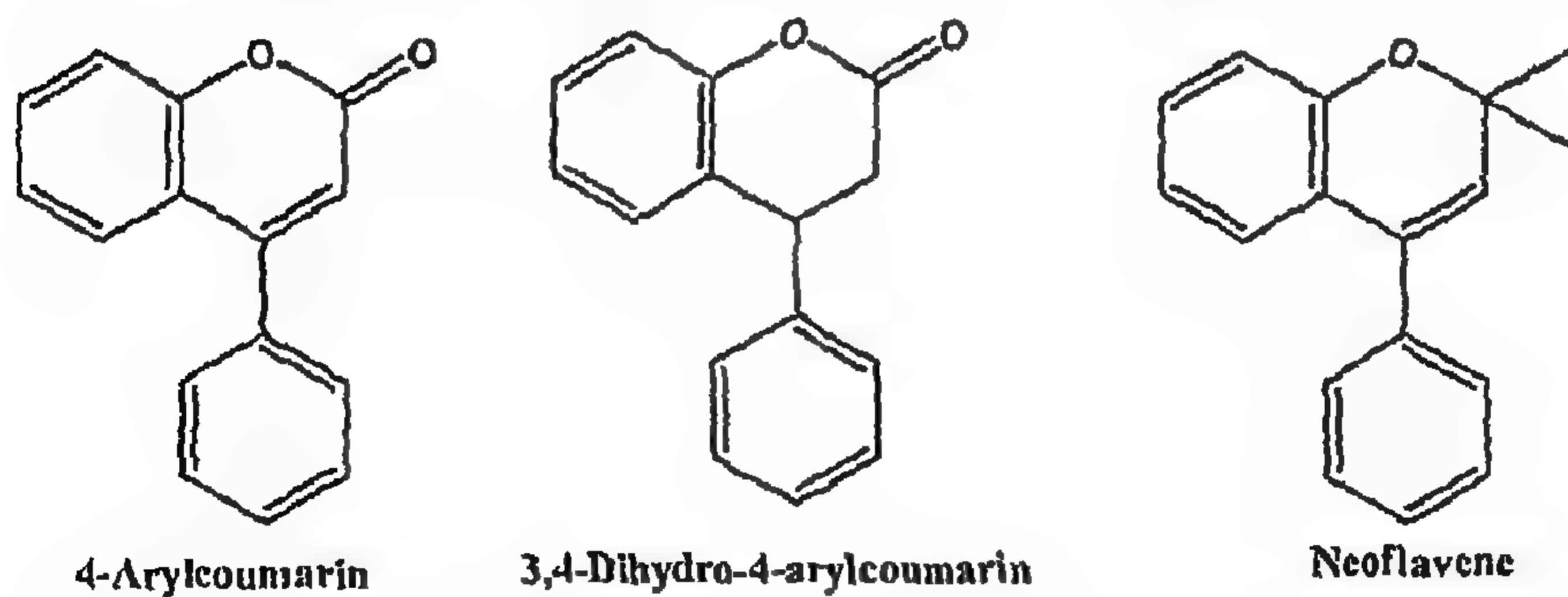
هذه المركبات قريبة التركيب من الفلافونيدات والأيزوفلافونيدات، ويوجد
منها ثلاث مجموعات هي: 4-aryl coumarin و 3,4-dihydro-
aryl coumarins و neoflavones، كما هو موضح في شكل 5-10:



شكل 5-8. الصيغ البنائية لأقسام الفلافونيدات الفرعية المختلفة.



شكل 5-9. الصيغ البنائية لأقسام الأيزوفلافونيدات الفرعية المختلفة.



شكل 5-10. الصيغ البنائية لأقسام النيوفلافونيدات الفرعية.

الوظائف الفسيولوجية والأهمية البيولوجية والطبية للفلافونيدات

الفلافونيدات تقوم بالعديد من الوظائف الفسيولوجية في النبات، فنجد أن الأنوسيانينات anthocyanins تعمل كصبغات لجذب الحشرات التي تقوم بالتلقيح pollinators والتي تقوم بنشر البذور. هذه المركبات هي المسؤولة عن الألوان الحمراء والزرقاء والوردى والبنفسجى في العديد من الأزهار والثمار والأوراق، فمثلاً اللون الأصفر من مركبات chalcones و flavonols واللون الأحمر والبنفسجى والأزرق من مركبات anthocyanidins. كما تتكون ألوان وظلال مختلفة تنتج إذا ما حدث إضافة جلوكوز أو أسئلة على الهياكل البنائية لهذه المركبات وكذلك تكوين المعقدات بين الفلافونيدات والمعادن. الفلافونيدات لها 2 طول موجة قصوى للإمتصاص في منطقة الأشعة فوق البنفسجية لذلك فهي تحمى النبات من الأضرار التي تسببها الأشعة فوق البنفسجية. مركبات الأنوسيانينات anthocyanins أيضا تمتص الضوء في مدى الضوء المرئى وعليه فهي ربما توفر الحماية للكلوروفيل من الأكسدة الضوئية photooxidative في الأوراق القديمة أو البالغة.

الفلافونيدات تعمل على التخلص من الأصول الحرة أو الشوارد الحرة أى هي عبارة عن radical scavengers كما تعمل كحاملة للإشارة للعلاقة التكافلية بين النبات وبكتيريا الريزوبيا. كما تعمل الفلافونيدات كمواد دفاعية في النبات. تعتبر الفلافونيدات هامة جداً لخصوبة الذكور حيث تتحكم في نقل الهرمون النباتى حمض إندول-3-أسيتك. بعض الفلافونيدات تحمل مجموعة البرنايل ويكون لها بعض الخصائص المحبة للدهون وعليه فهي لها تأثيرات مضادة للبكتيريا والفطريات.

يتناول الإنسان كميات كبيرة من الفلافونيدات في الغذاء حيث توجد بتركيزات عالية في الفاكهة والخضروات والخمور والشاي والكوكا. وبالرغم من تناول الإنسان هذه الكميات الكبيرة فلا تظهر تأثيرات ضارة واضحة لهذه المركبات على الإنسان. في الواقع هناك اعتقاد قوى أن الفلافونيدات ضرورية وهامة جداً صحياً، خاصة أنها تعمل كمضادات للأكسدة كما أنها تقلل أو تمنع أمراض القلب والأوعية الدموية مثل الشريان التاجي وضد بعض أمراض السرطان. طبيعية التركيب الفينولي للفلافونيدات يجعل لها القدرة على خلب والتخلص من الأصول الحرة الضارة من الأكاسيد والهيدروكسيل.

نبات الحنجل أو حشيشة الدينار أو *Humulus lupulus* يحتوى على مركبين لهما نشاط حيوى ممتاز من البريناييل فلافونيدات هما 8-prenylnaringenin و xanthohumol (شكل 5-11). المركب الأول يعتبر أقوى الهرومونات النباتية أو الإستروجينات phytoestrogen المعروفة حتى الآن. والمركب الثانى له تأثير مضاد للسرطان واعد كما أن له تأثير مضاد للأكسدة antioxidant.

مركب quercetin (شكل 5-11) والذي يوجد بكميات في الأنسجة النباتية فهو مضاد قوى للأكسدة وله القدرة على خلب المعادن وله القدرة على التخلص من الأصول أو الشوارد الحرة ، كما أن له القدرة على منع أكسدة الليبوبروتين منخفض الكثافة low density lipoprotein. هذا المركب وبعض الفلافونيدات الأخرى الموجودة في المشروبات مثل kaempferol ومركبات anthocyanidins ومركبات catechins وإسترات catechin gallate لها تأثيرات مضادة للأكسدة. فنجد أن الشاي الأخضر يحتوى على مركب (-)-epigallocatechin-3-gallate (شكل 5-11) والذي يعتبر من أهم المركبات الوقائية ضد السرطان، وقد أقتريحت العديد من طرق الفعل

البيولوجى لهذا المركب مثل إحداث الموت المبرمج أو المنظم للخلايا apoptosis أو إعاقة إكمال دورة حياة الخلية أو تثبيط الأوعية الدموية. مركبات catechins تكون بولمرات والتي تعرف بـ condensed tanins مثل مركب epicatechin trimer (شكل 5-11) والذي يعطى الطعم القابض للأطعمة والمشروبات وهناك مركبات الجالوتانيات المشابهة gallotanins وهذه المركبات هامة تجارياً فى صناعات ديبغ الجلود.

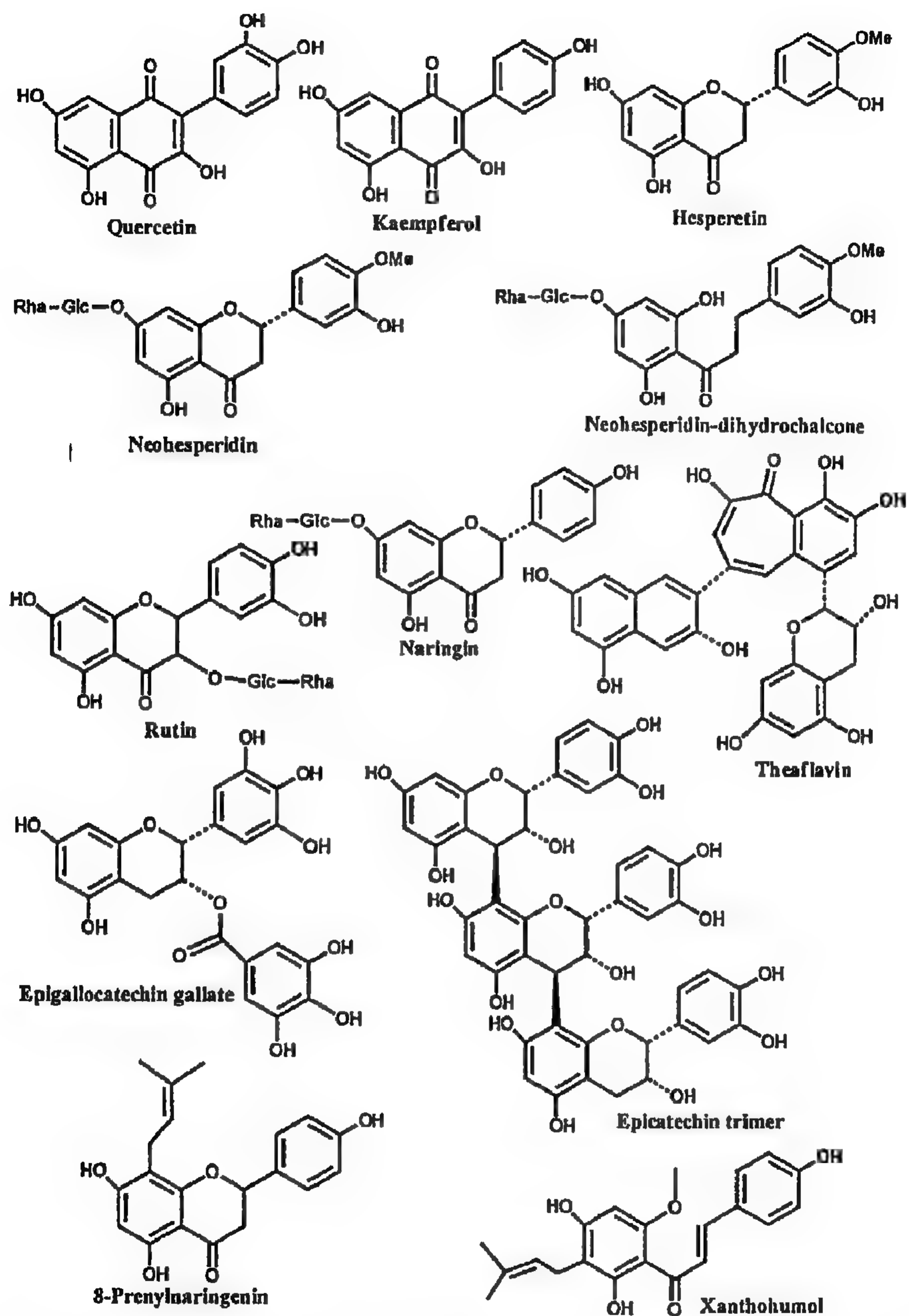
مركب theaflavin (شكل 5-11) والذي يوجد فى الشاي المخمر عبارة عن dimeric catechin وهو مضاد للأكسدة. مركب rutin من نبات الحنطة السوداء buckwheat أو *Fagopyrum esculentum* ونبات السذاب rue أو *Ruta graveolens* ومركب hesperidin من قشور الموالح يتم إضافتها إلى المكملات الغذائية مثل فيتامين ف vitamin P، ويقال إنها تعالج ما يعرف بالنزيف الشعرى capillary bleeding ، وكذلك لها تأثير مضاد للالتهاب. مركب neohesperidin من البرتقال المر *Citrus aurentium* ومركب naringin من الجروب فروت *Citrus paradisi* هي مركبات مرة من الفلافون جليكوسيدات تتحول هذه المركبات بعملية الهيدرجة إلى الصورة dihydrochalcones فى البيئة القاعدية والتي تغير من طعمها إلى الطعم الحلو أو السكرى، ووجد أن هذه المركبات أكثر حلاوة من السكر من 300 إلى 1000 مرة ، وعليه فإن مركب neohesperidin-dihydrochalcone (شكل 5-11) يستخدم كمادة محلية غير سكرية فى المشروبات.

الوظائف الفسيولوجية والأهمية البيولوجية والطبية للأيزوفلافونيدات

أظهرت الأيزوفلافونيدات العديد من النشاطات البيولوجية الهامة، واحد من المركبات ذات النشاط المضاد للسرطان المتوسط هو الأيزوفلافون

genistein (شكل 5-12) ، لكن التعرف على هذا المركب قاد إلى تطوير مركب phenoxodiol والذي يعتبر أيزوفلافون بسيط والذي له تأثيرات مضادة للسرطان واعدة في المحاولات الإكلينيكية حيث يثبط NADH oxidase في الخلايا السرطانية والتي تؤدي إلى الموت المبرمج للخلايا apoptosis وتم اختبار هذا المركب على سرطان المبيض المتأخر وسرطان البروستاتا وسرطان عنق الرحم.

مركب medicarpin من نبات lucerne أو *Medicago sativa* ومركب pisatin من نبات pea أو *Pisum sativum* ومركب vistitol (شكل 5-12) من نبات lucerne لها تأثيرات مضادة للفطريات وهي جزء من النظام الدفاعي ضد الفطريات في النباتات. بعض مركبات الأيزوفلافونيدات البسيطة مثل diazein و coumestrol (شكل 5-12) والمركبات من نبات lucerne و clovers أو *Trifolium species* لها تأثيرات هورمونية إستروجينية oestrogenic activity كافية للتأثير على عمليات التكاثر في حيوانات المراعى لذلك تسمى phytoestrogens. هذه المركبات تشابه في الشكل الفراغى والتركيب والقطبية الهرمون الأسترويدي estradiol، وعليه فإنه يجب تقليل إستهلاك الحيوانات للأعلاف التى تحتوى على البقوليات أو إنتاج أصناف من البقوليات قليلة فى الأيزوفلافونيدات. وجود مركبات الأيزوفلافونيدات فى الأغذية خاصة نبات فول الصويا *Glycine max* يعتقد أنها تعمل حماية ضد أمراض السرطان المرتبطة بهرمون الأستروجين مثل سرطان الثدي وذلك من خلال الحد من توافر الهرمون الطبيعى، بالإضافة إلى إنها تعطى كمكملات غذائية لتقليل أعراض سن اليأس أو إنقطاع الطمث كعلاج بديل للهرمون.



شكل 5-11. التركيب الكيميائي لعدد من مركبات الفلافونيدات ذات الأهمية الطبية والبيولوجية.

٤- الإستروجينات النباتية Phyto-oestrogens

الإستروجينات النباتية phytoestrogens هو مصطلح يطلق على المركبات غير الإسترويدية والتي لها خصائص إستروجينية. واحدة من أهم هذه المركبات هي الأيزوفلافونيدات. هذه المركبات المسطحة تحاكي الشكل والقطبية لهرمون الأسترايول estradiol (شكل 5-12) ولها القدرة على الارتباط بمستقبلات الإستروجين. فى بعض الأنسجة يحدث تنشيط أو تحفيز للإستجابة الإستروجينية oestrogenic response لكن فى البعض الآخر يمكن أن تضاد عمل الإستروجين. هذه المواد تؤخذ كجزء فى الغذاء لذلك تأثير هذه المركبات يضاف إلى تأثير الهرمونات الإستروجينية وعليه تحسن الوظائف الإستروجينية فى الجسم بصفة عامة. الغذاء الغنى بالأيزوفلافونيدات هام للتغلب على بعض الأعراض الجانبية لإنقطاع الطمث فى النساء مثل سخونة الجسم المتقطعة والتعب وتقلب المزاج. بالإضافة إلى ذلك فإن هناك أدلة متزايدة على أن الإستروجينات النباتية لها مجموعة من التأثيرات المفيدة، مما يساعد على الوقاية من أو منع النوبات القلبية وأمراض القلب والأوعية الدموية والوقاية من هشاشة العظام ويقلل الإصابة من مخاطر الإصابة بسرطان الرحم والثدى. كما أن لها نشاط مضاد للأكسدة واسع وقوى مما يقلل من خطر الإصابة بمرض الألزهايمر.

المصادر الغذائية الغنية بالأيزوفلافونيدات مثل فول الصويا *Glycine max* من العائلة البقولية Fabaceae، والذي يحتوى على كميات كبيرة من مركبات الأيزوفلافونيدات مثل daidzein و genistein (شكل 5-12) فى صورة حرة وفى صورة جليكوسيدات 7-O-glucosides . يحتوى الصويا على أيزوفلافونيدات من 0.1-0.4 % تبعاً للنوع، ومنتجات الصويا مثل لبن الصويا soya milk و دقيق الصويا soya flour والتوفو Tofu تستخدم فى

الغذاء كمصدر للأيزوفلافونيدات. الخبز المصنوع من القمح يمكن أن يكون بديل للصويا. مستخلصات البرسيم الأخضر *Trifolium pratense* يستخدم أيضا في المكملات الغذائية. البرسيم الأحمر يحتوى على أيزوفلافونيدات أساسية مثل formononetin و daidzein (شكل 5-12) وكذلك مشتقات جليكوسيدات 7-O-glucosides.

نبات الدريس والروتينيدات Derris and rotenoids

جنس الدريس مثل *Derris elliptica* و *Derris malaccensis* أو جنس *Lonchocarpus* مثل *L. urucu* و *L. utilis* من العائلة البقولية Fabaceae استخدمت كمبيدات حشرية مفيدة للعديد من السنوات. حيث استخدمت جذور هذه النباتات كمساحيق تعفير و مستخلصات هذه النباتات جهزت في صورة محاليل رش لمكافحة الآفات. نبات الدريس *Derris* شجرة صغيرة تزرع في أندوسيا وماليزيا، في حين نباتات *Lonchocarpus* وهي عبارة عن شجيرات وأشجار والتي تستخدم تجارياً تنتج من البيرو والبرازيل. المادة المستخدمة كمبيد حشري عبارة عن مستخلص أسود راتنجي. جذور كلا الجنسين *Derris* و *Lonchocarpus* تحتوى من 3-10 % من الروتينون rotenone وكميات أقل من الروتينيدات الأخرى مثل degulin (شكل 5-12). المستخلص ربما يحتوى على الروتينون حتى 45% وعلى degulin حتى حوالى 20%.

مركب الروتينون والروتينيدات تتداخل مع عملية الفسفرة التأكسدية حيث يمنع إنتقال الإلكترونات إلى يوبيكوينون ubiquinone لكن هذه المركبات يحدث لها إزالة سمية detoxification سريعة في الثدييات، لكن هذه العملية لا تحدث سريعاً في الأسماك أو الحشرات. التأثير السام لهذه المركبات معروف منذ قرون في الدول الإستوائية حيث يستخدم مسحوق هذه النباتات في عمليات

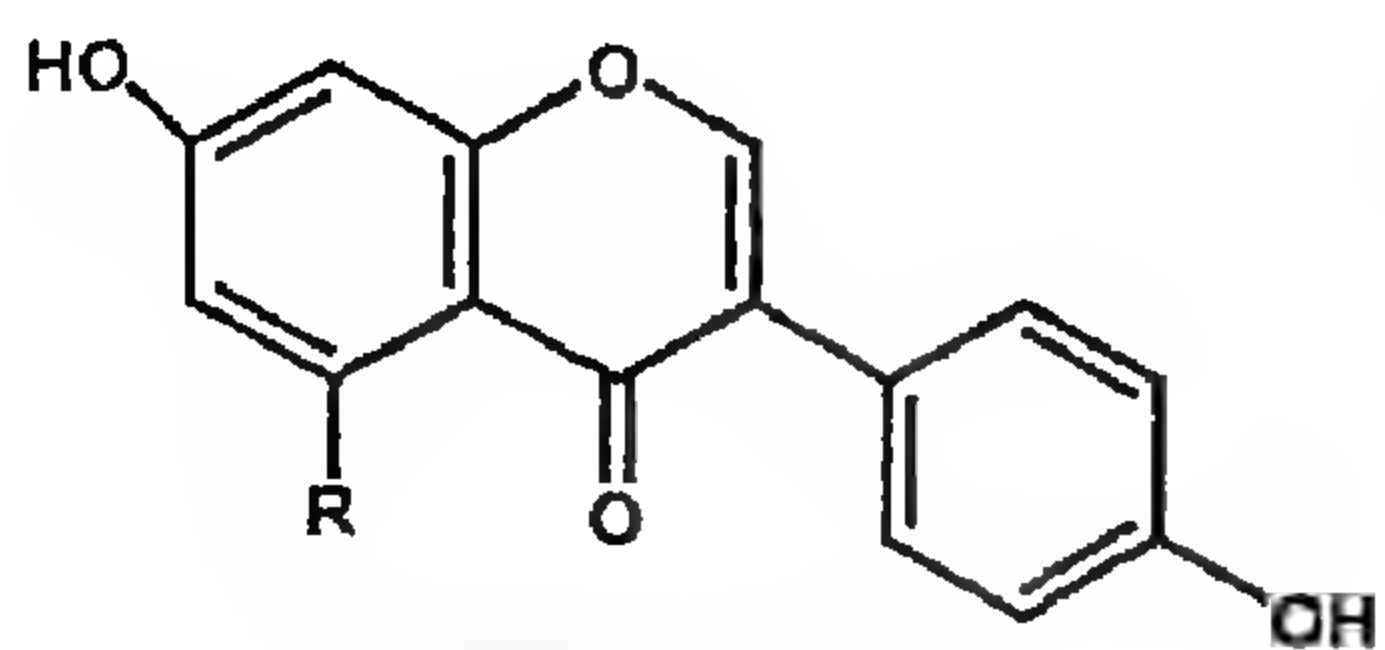
صيد الأسماك ، حيث يتم وضع مسحوق النباتات في الماء فتموت الأسماك وتجمع هذه الأسماك ويتم تناولها بدون ضرر على المستهلك. حديثاً ثم استخدام الروتينيدات rotenoids في برامج التحكم في كثافة وأنواع الأسماك وذلك للتخلص من الأنواع غير المرغوبة في مكان معين ثم بعد ذلك توضع الأنواع المرغوب في تربيتها. ما زال هناك استخدام بسيط أو قليل لبعض الروتينيدات في مكافحة الحشرات وذلك لأنها متخصصة وقابلة للتحطم الحيوى، بالرغم من أنها تصبح غير نشطة أو تفقد فاعليتها بسرعة بالتعرض للضوء وهذا يقلل من تنافسها مع المبيدات الحشرية الأخرى مثل مشتقات البيرثرويدات.

5. الستيلبينات Stilbenes

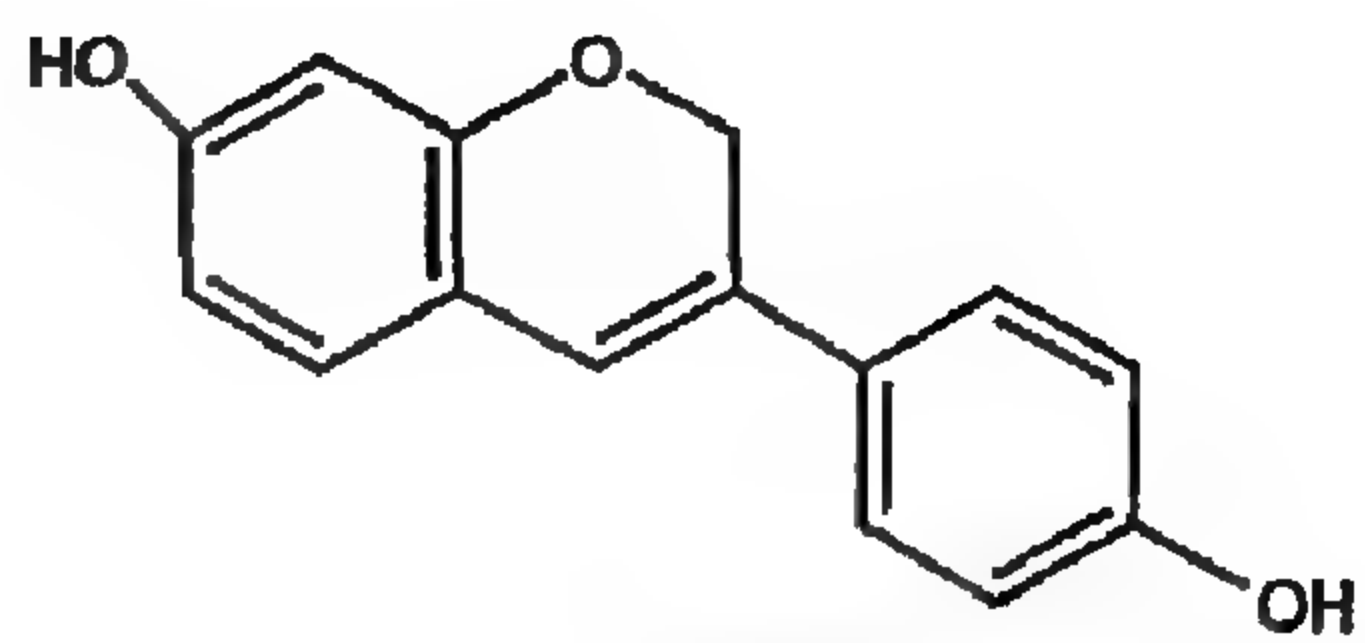
كلمة stilbene أو 1,2-diphenylethylene تشتق من الكلمة اليونانية stilbos والتي تعنى ساطع وتوجد هذه المركبات في صورتين من المشابهات *trans-stilbene* و *cis-stilbene* كما هو موضح في شكل 5-13. هذه المجموعة من المركبات تشتق من نفس المركبات البادئة للفلافونيدات لكن لها تركيب مختلف، حيث أن الجزء البوليكيتدى في هذه المركبات يحدث له عمليات تحلق مختلفة والتي منها فقد ذرة كربون عن طريق عملية إزالة الكربوكسيل أو decarboxylation. توجد مركبات الستيلبينات في عدد من النباتات غير القريبة تقسيمياً مثل الفول السوداني *peanut* أو *Arachis hypogaea* والعنب *grapevine* أو *Vitis uinifera* ونبات الراوند *rhubarb* أو *Rheum* ونبات الحريق *false hellebores* و *Veratrum* ونبات الصنوبر أو *Pinus species*. هذه المركبات لها خصائص مضادة للفطريات وأنها تستحس أو يحدث لها زيادة في الظروف غير المناسبة للنبات stress ، كما يحدث عند إصابة النباتات بالفطريات ولذلك فإنها يمكن أن

تقسم على أنها فيتواليكسينات phytoalexins ، كما يمكن للنباتات غير المحتوية على الستيلبينات أن تنتجها عن طريق نقل جين واحد والذي يعرف بـ stilbene synthase، كما تم دراسة العديد من النباتات المحورة وراثياً والتي تنتج الستيلبينات أو جليكوسيدات الستيلبينات ووجد أن هذه النباتات أكثر مقاومة للفطريات الممرضة.

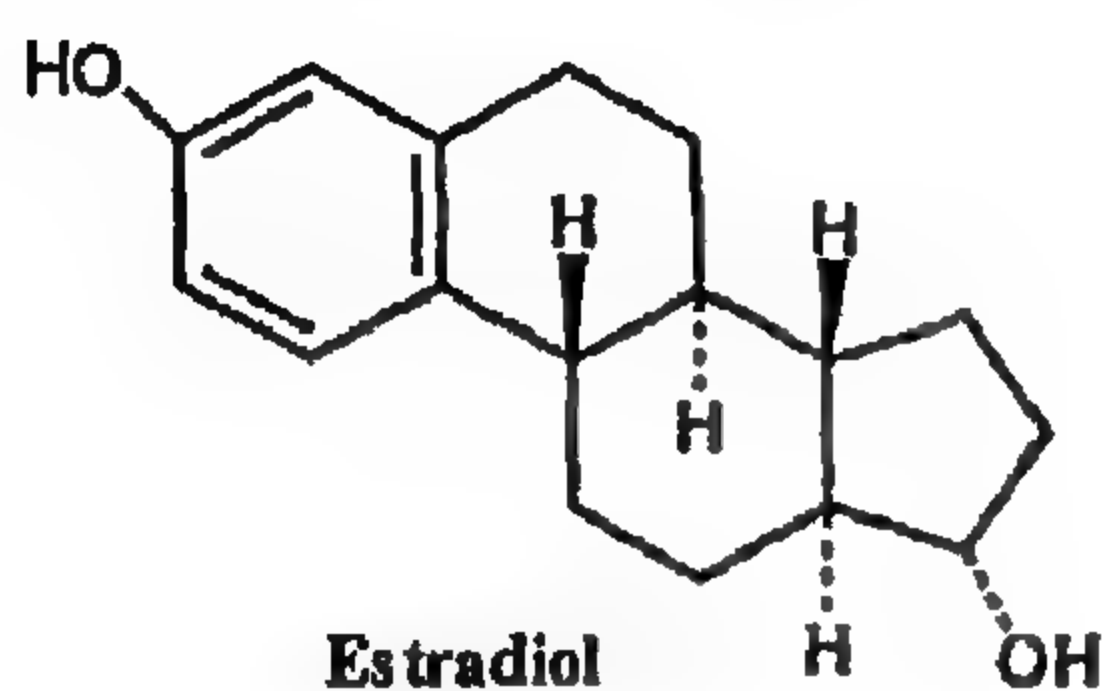
هناك العديد من المركبات التي تتبع هذه المجموعة موضحة في شكل 5-14. ومن أهم مركبات هذه المجموعة مركب resveratrol الموجود في العديد من النباتات الغذائية مثل الفول السوداني والنبذ الأحمر والتي لها العديد من الفوائد الصحية للإنسان. من الأشياء التي لفتت الأنظار بشدة هي ظاهرة ما يعرف بـ French paradox حيث لوحظ إنخفاض أمراض الأوعية الدموية في بعض المجاميع التي تتغذى على وجبات عالية في الدهون المشبعة لكنها تستهلك النبيذ الأحمر أو red wine هذا التأثير الوقائي للنبيذ الأحمر تم إرجاعه إلى مركبي proanthocyanidin و resveratrol، والمكانكية المحتملة لهذا الفعل ربما يرجع إلى تثبيط أكسدة الكوليسترول منخفض الكثافة أو LDL cholesterol و تجميع الصفائح الدموية أو التجلط. مركب resveratrol يضاهي تأثير الوجبات القليلة السعرات الحرارية ويزيد من فترة حياة الخميرة وذبابة الفاكهة والنيماتودا وبالإضافة إلى أن هذا المركب يزيد من فترة حياة الفئران التي تتغذى على وجبات عالية السعرات الحرارية. حدوث مثل هذه التأثيرات لمركب resveratrol على الإنسان يعتمد على حركية هذا المركب داخل الجسم pharmacokinetics وكذلك السمية طويلة المدى لهذا المركب على الإنسان. هذا المركب يباع تجارياً في هذه الأيام كمكمل غذائي لما له من تأثير مانع للأكسدة ومضاد للالتهاب ومثبط للتجلط وكذلك تأثير وقائي ضد السرطان وضد أمراض القلب والأوعية الدموية. ومن المركبات



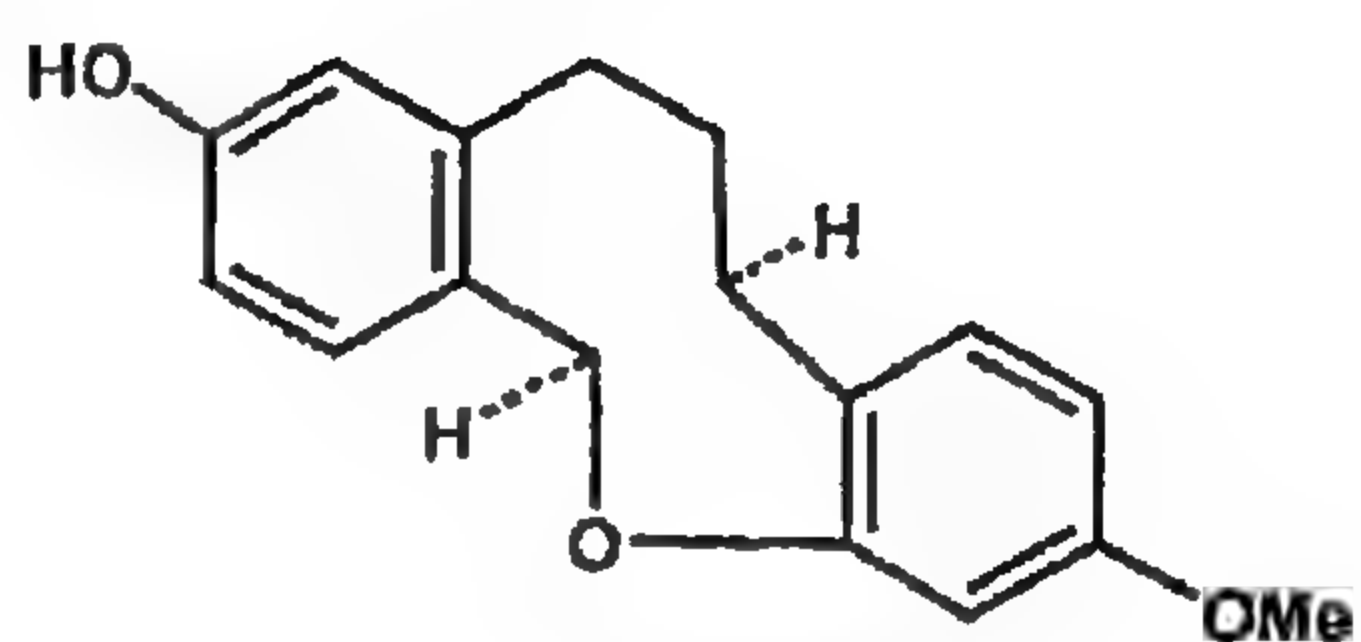
Daidzein (R = H)
Genistein (R = OH)



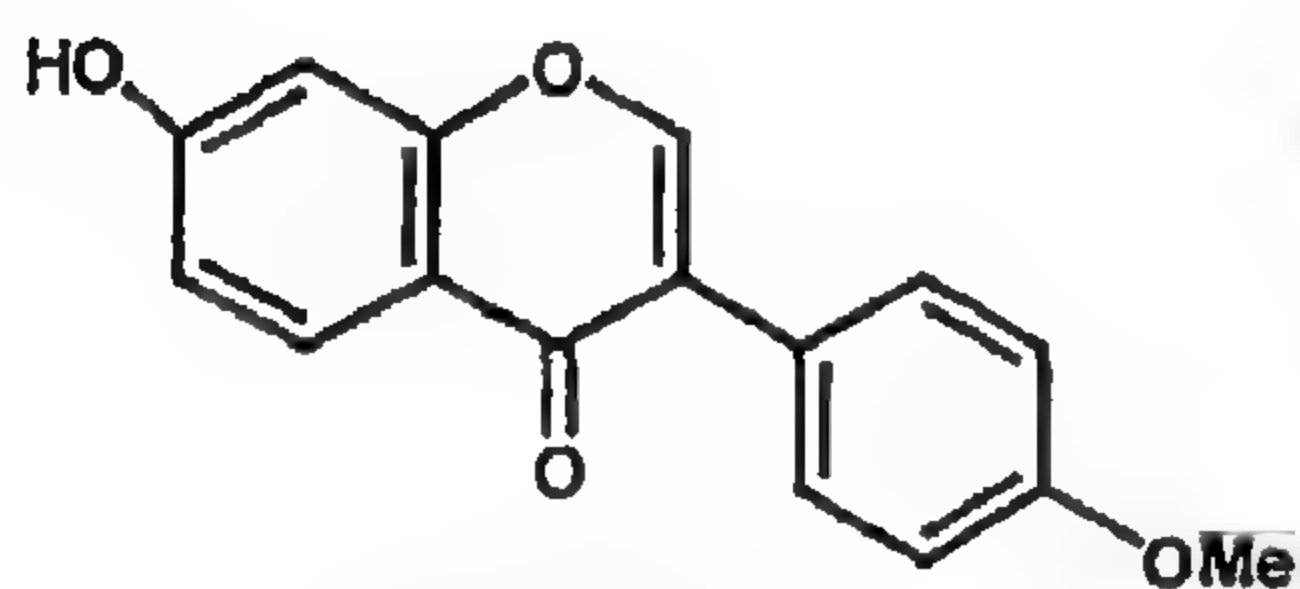
Phenoxodiol



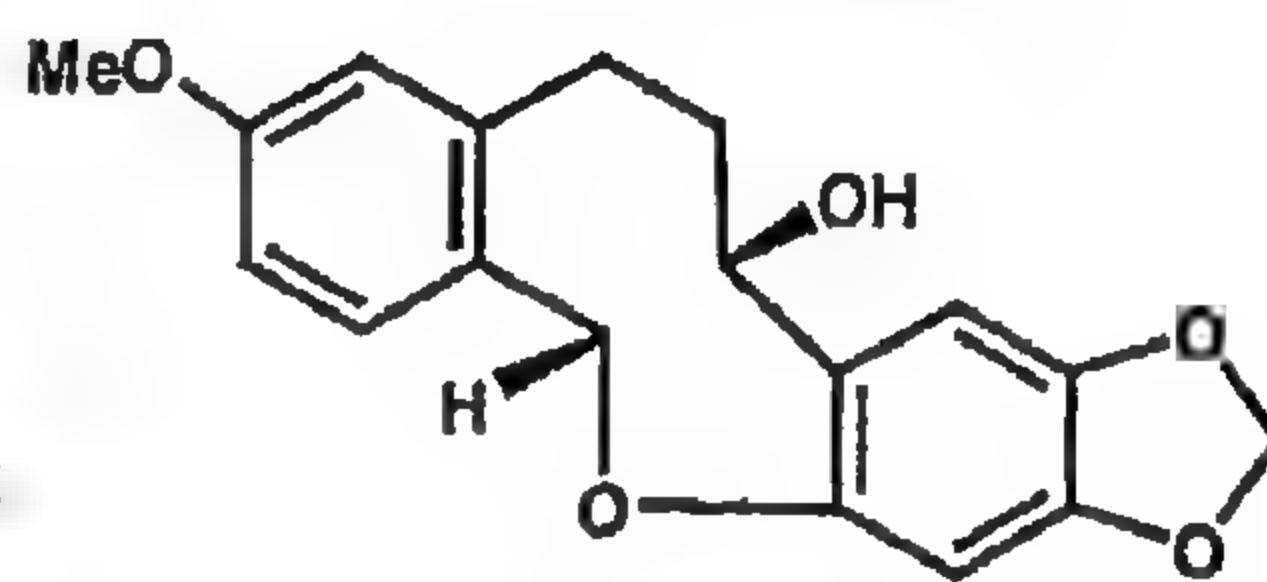
Estradiol



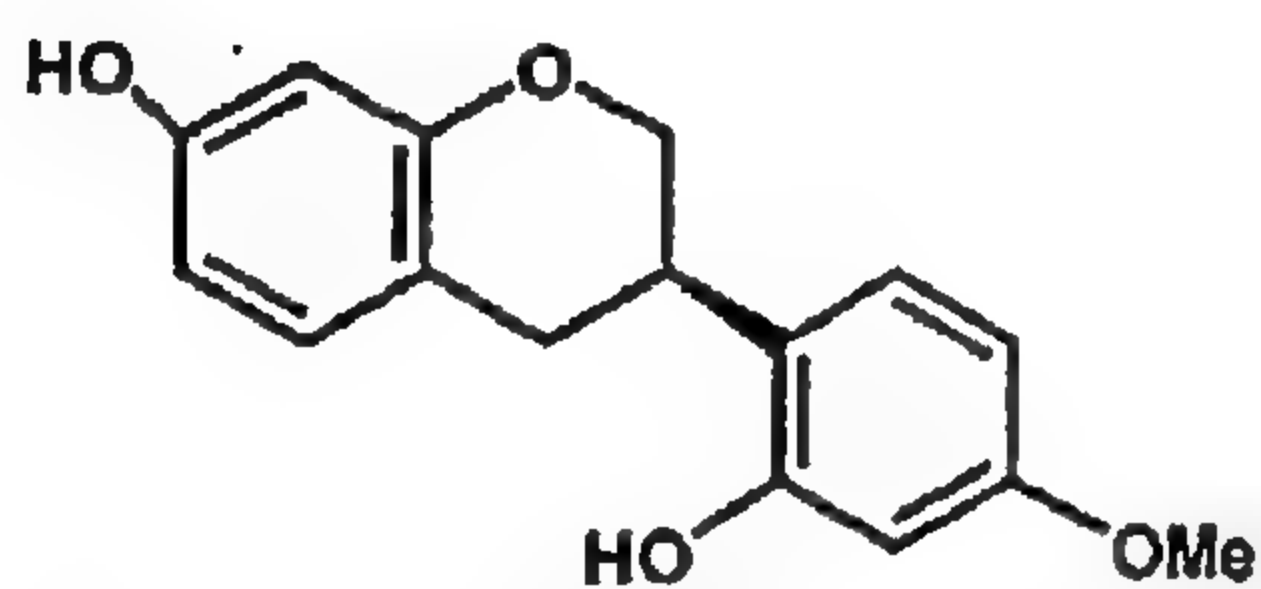
Medicago



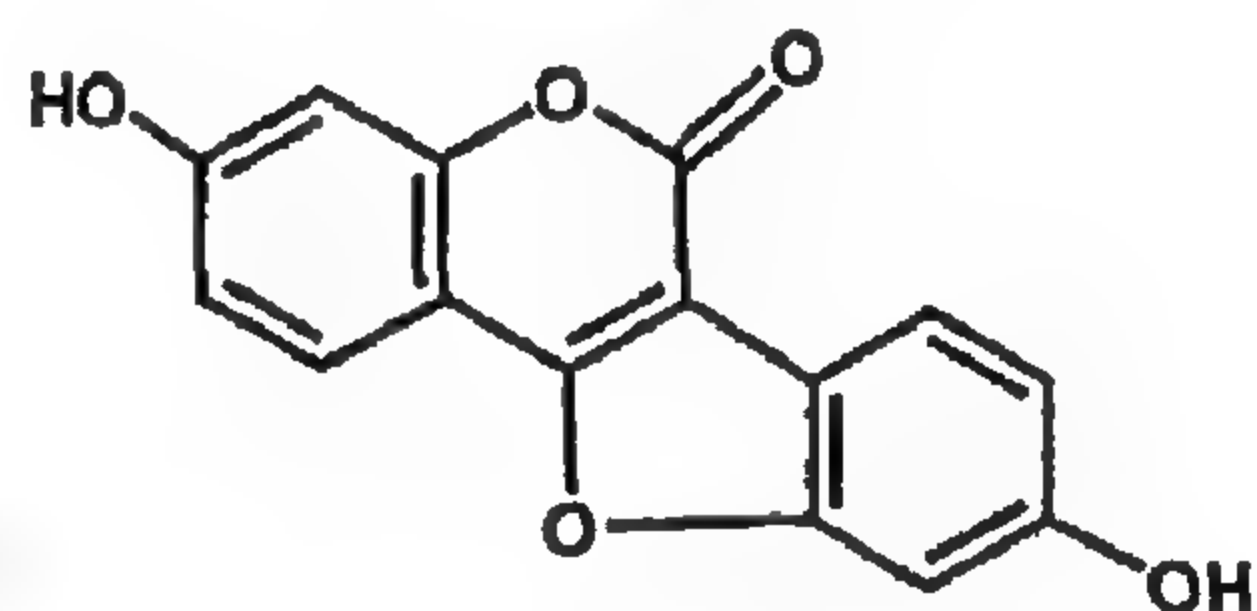
Formononetin



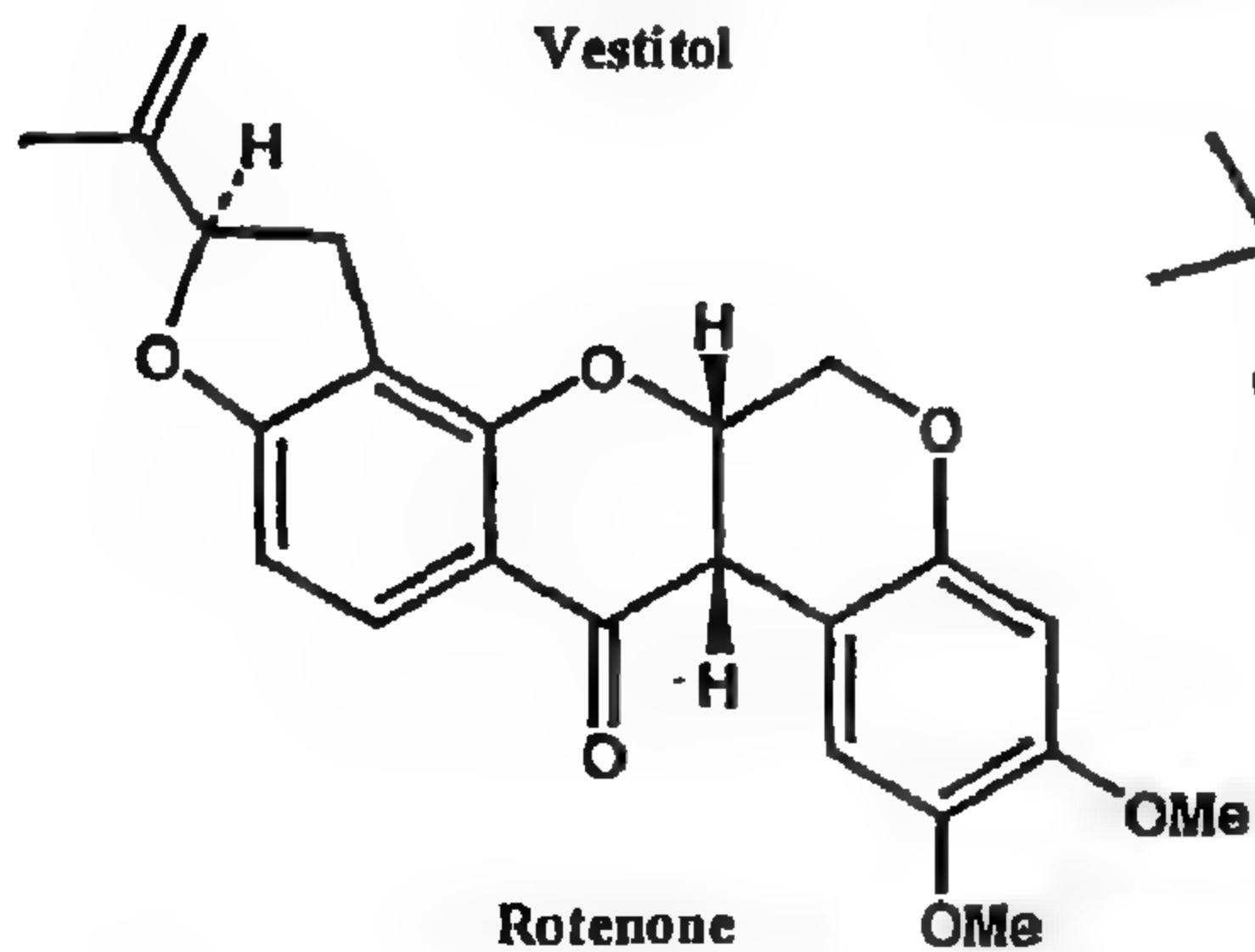
Pisatin



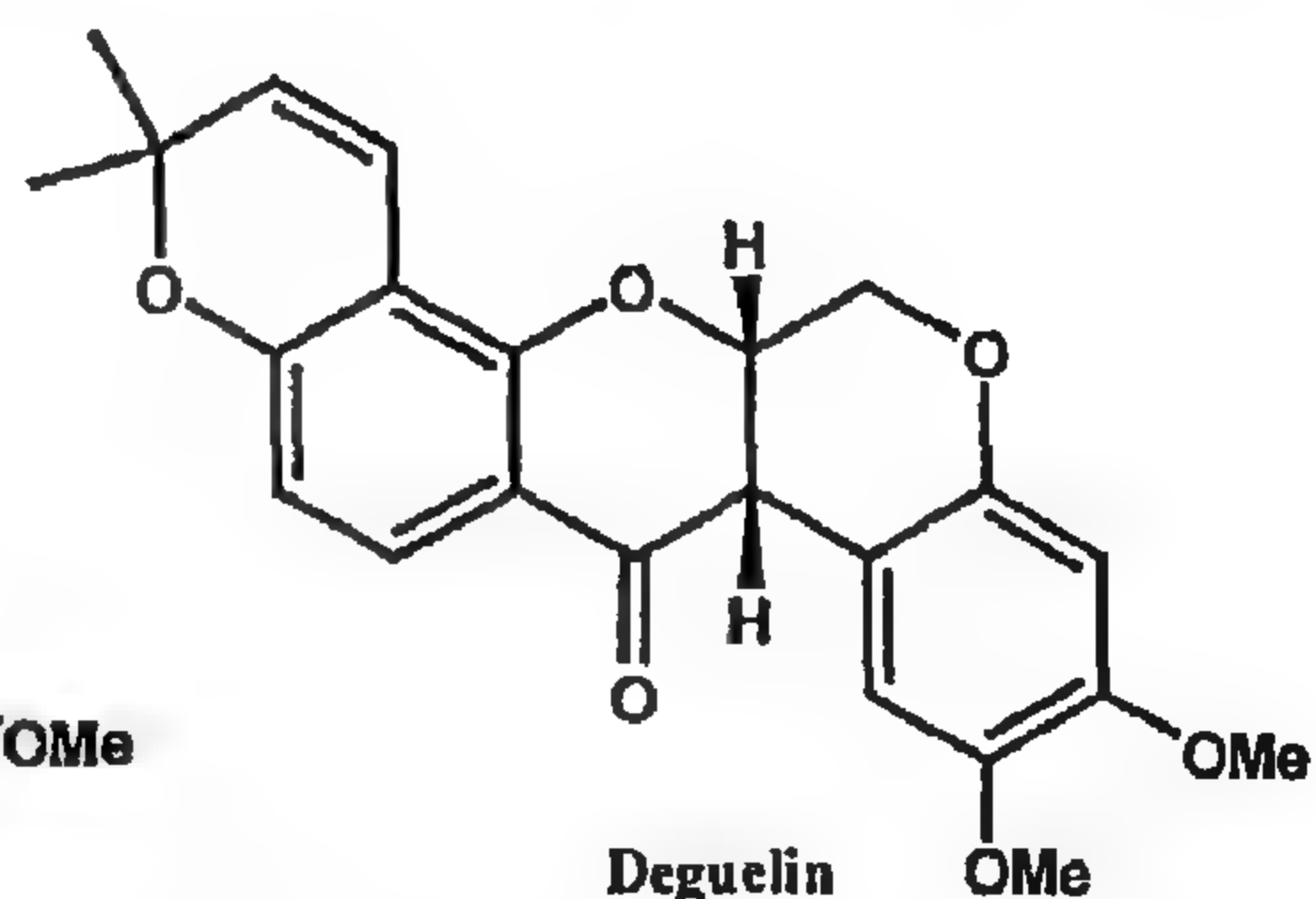
Vestitol



Coumestrol

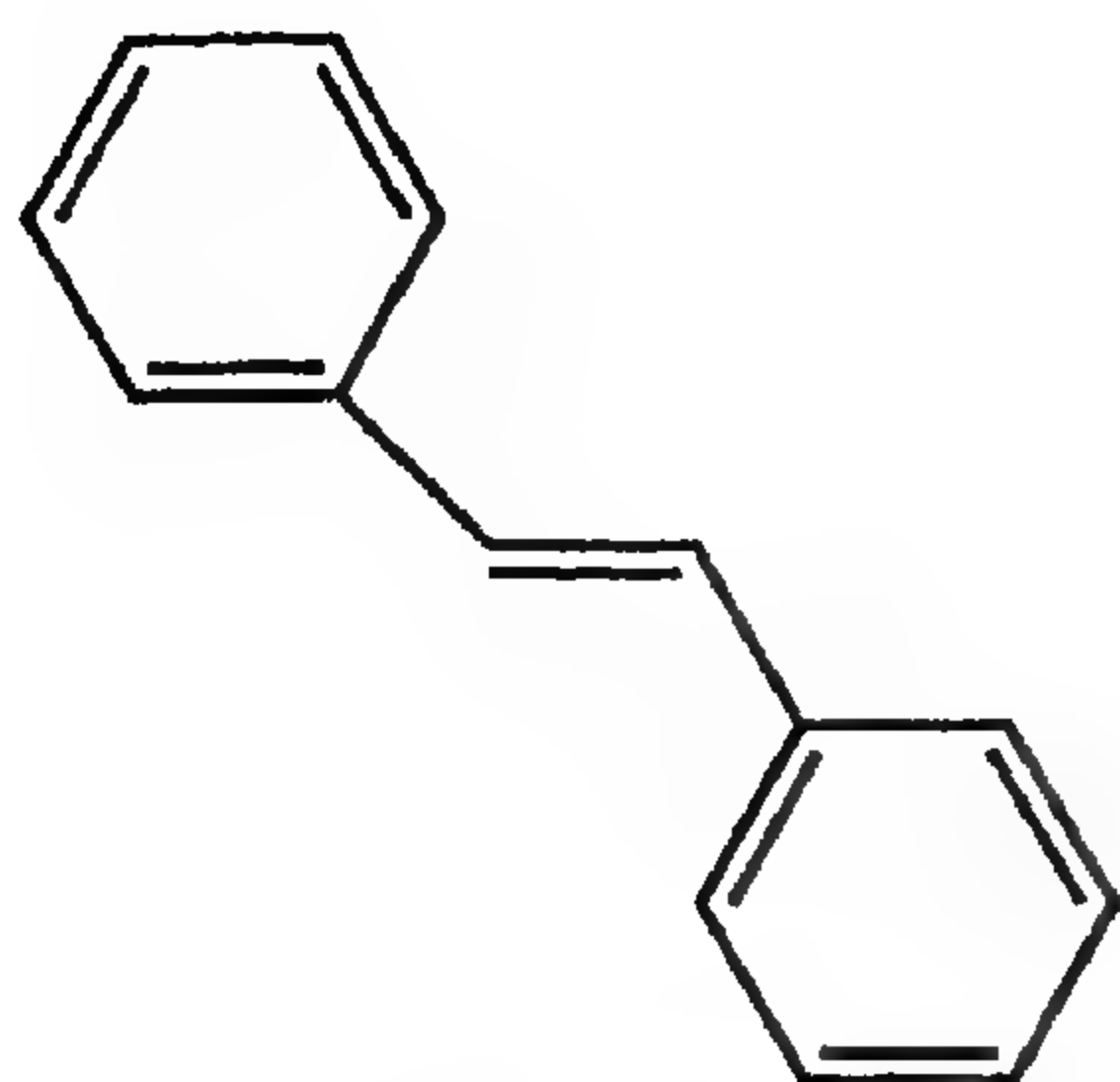


Rotenone

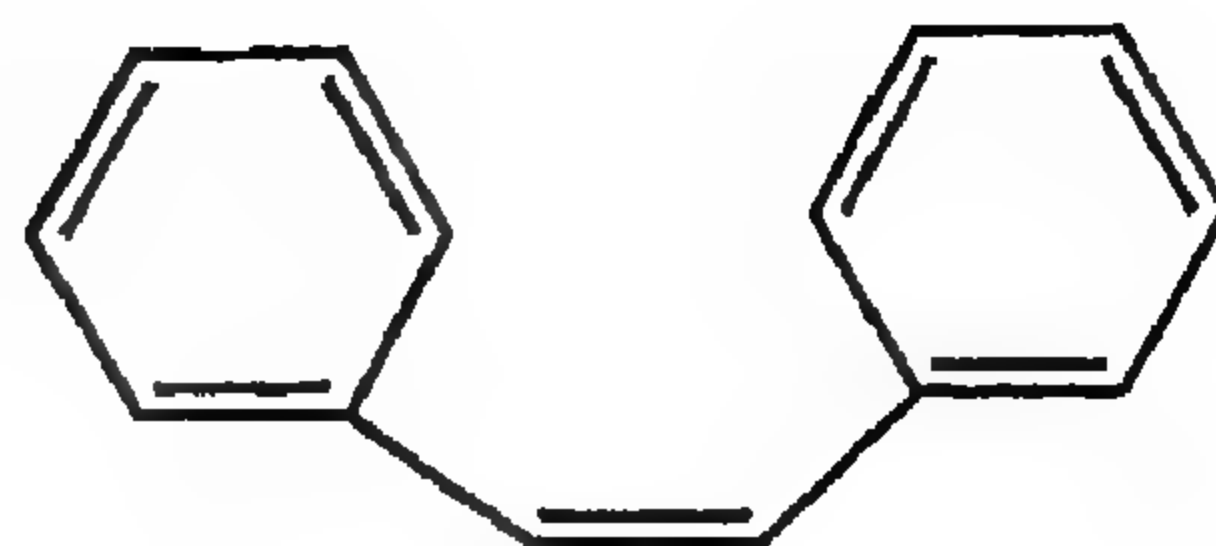


Deguelin

شكل 5-12. بعض مركبات الأيزوفلافونيدات ذات الأهمية الطبية والبيولوجية.



(E) or (trans)-stilbene



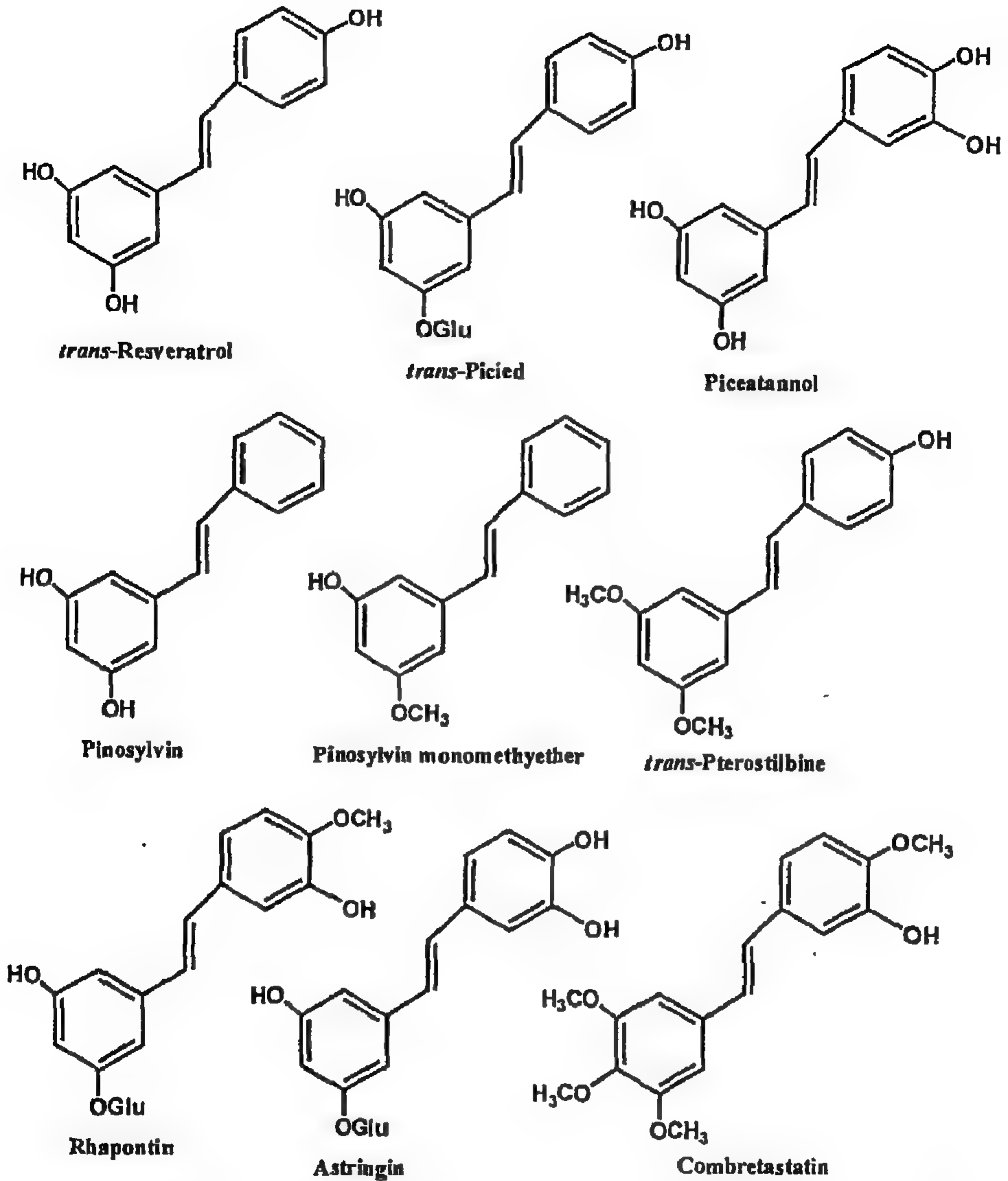
(Z) or (cis)-stilbene

شكل 5-13. التركيب الكيميائي لوحدة الستيلبينات stilbenes وصور المشابهات الخاصة بها.

الأخرى في هذه المجموعة والتي لها أهمية طبية مركب combretastatin A-4 والمعزول من شجرة *Combretum caffrum*.

6. الستيريلبيرونيات Styrylpyrones

تتكون هذه المجموعة من المركبات من اتحاد وحدة من السينامويل كو إنزيم أ cinnamoyl-Co A وحدتين من المالونيل كو إنزيم أ malonyl Co-A ، وتتكون في هذه المجموعة حلقة لاكتونية غير متجانسة تحتوي 4 ذرات من الجزء البوليكتيدي وذرة واحدة من جزء الفينيل بروبانويدات phenylpropanoid في السلسلة الجانبية. توجد هذه المركبات على سبيل المثال في نبات ذنب الخيل horsetail أو *Equisetum* ونبات الكافا kava أو *Piper methysticum* من العائلة الفلفلية Piperaceae.



شكل 5-14. التركيب الكيميائي لبعض مركبات الستيلبينات ذات النشاط البيولوجي.

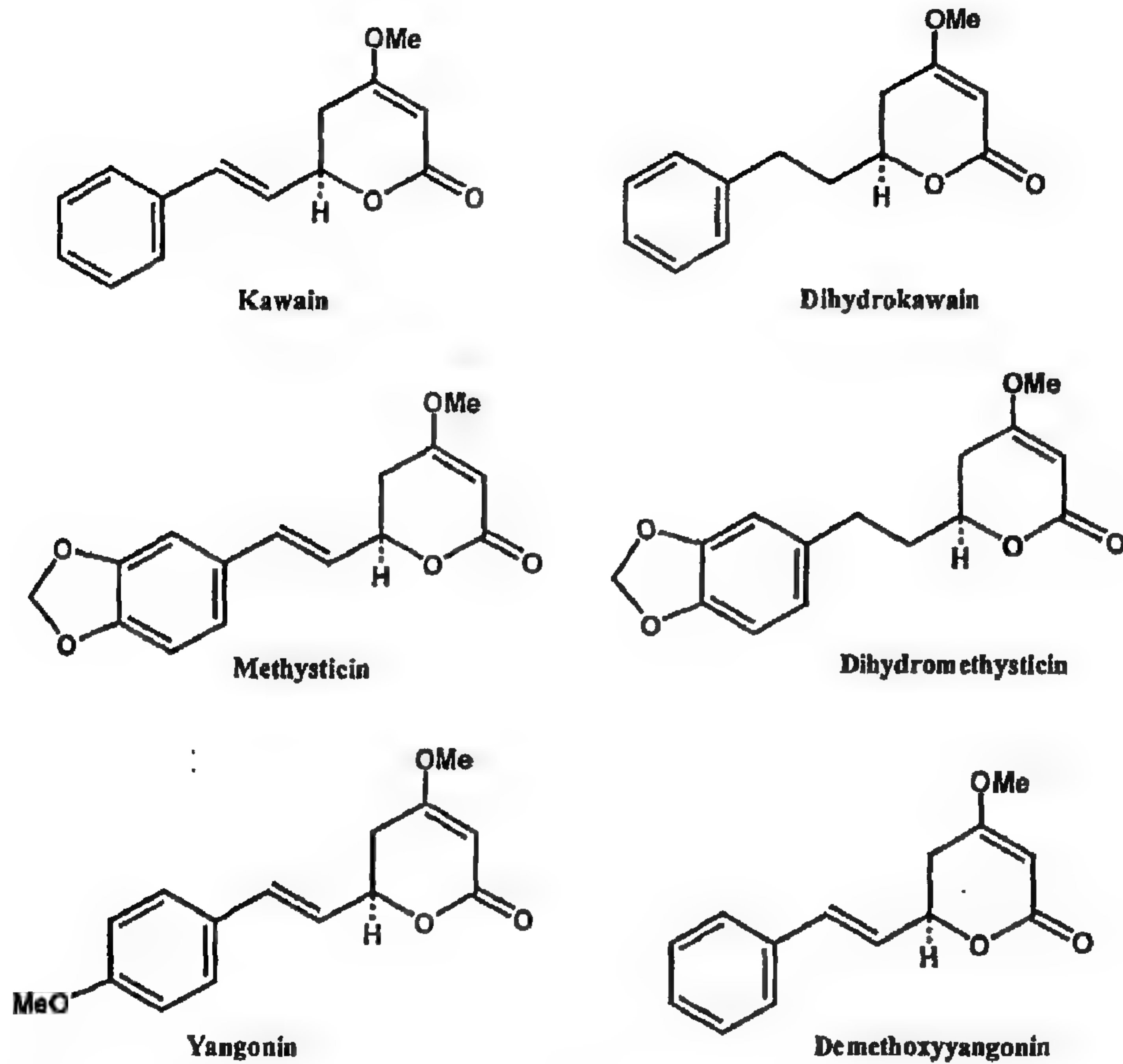
الكافا تنمو في جزر المحيط الهادي ميلانيزيا وميكرونيزيا وبولينيزيا ويستخدم المستخلص المائي لجذور وريزومات هذا النبات منذ زمن بعيد بواسطة السكان المحليين كشراب منشط أو مسكر تحت اسم الكافا-كافا أو kava-kava. الريزومات والجذور المجففة لهذا النبات تستخدم كعلاج عشبي يسمى kava.

الكافا ويستخدم لعلاج القلق والتوتر العصبي والأرق والإثارة. وترجع هذه التأثيرات لمجموعة من مركبات الستيريلبيرونيات styrylpyrones والتي تسمى أيضا الكافا لاكتونات kavalactones حيث تحتوى الجذور عالية الجودة على حوالي 5-8 % من هذه المركبات. هناك على الأقل 18 مركباً تم التعرف عليها من النبات ، وأهم هذه المركبات أربعة من الإندولات enolides وهي kawain و methysticin و dihydrokawain و dihydromethysticin ومركبين من الدايندولات dienolides هما yangonin و demethylpxyyangonin كما هو موضح فى شكل 5-15. التجارب الإكلينيكية أوضحت أن مستخلصات الكافا مزيل للقلق وأن مركبات الكافا لاكتون لها تأثيرات مضادة للإنقباض anticonvulsive ومسكنه ومسببه لإرتخاء العضلات المركزية. العديد من هذه المركبات لها تأثير على الناقلات العصبية مثل الجلوتاميت وحمض الجاما أمينو بيوتريك والدوبامين. نظراً لبعض التأثيرات الجانبية للكافا خاصة تأثيره على الكبد فقد أقتراح أن المستخلص المائى والذي يستخدم تقليدياً ليس له تأثيرات جانبية أو تأثيرات طفيفة على الكبد، لكن ربما يكون الخطر فى استخدام المذيبات التجارية. كما أن المستخلص المائى يحتوى على الجلوتاثيون والذي يبدو أنه يوفر حماية من السمية عن طريق إرتباطه بمجموعة اللاكتون. ونظراً لهذا الجدل حول هذا النبات فقد تم إيقافه من الاستخدام فى السوق الأوروبية.

7. الكوركيومينيدات Curcuminoids

تحتوى هذه المجموعة من المركبات على وحدتين من الفيناييل بروبانويد phenylpropanoid وذرة كربون وحيدة مشتقة من المألوناييل كو إنزيم أ malonyl Co-A. هذه المجموعة من المركبات موجودة فى جنس الكوركيوما

Curcuma من العائلة الزنجبيلية Zingiberaceae والذي يوجد منه 30 نوعاً في قارة آسيا. ريزومات هذه النباتات تستخدم في الغذاء وفي العلاج



شكل 5-15. التركيب الكيميائي لبعض مركبات الستيريلبيرونيات styrylpyrones الفعالة المعزولة من نبات الكافا *Piper methysticum*.

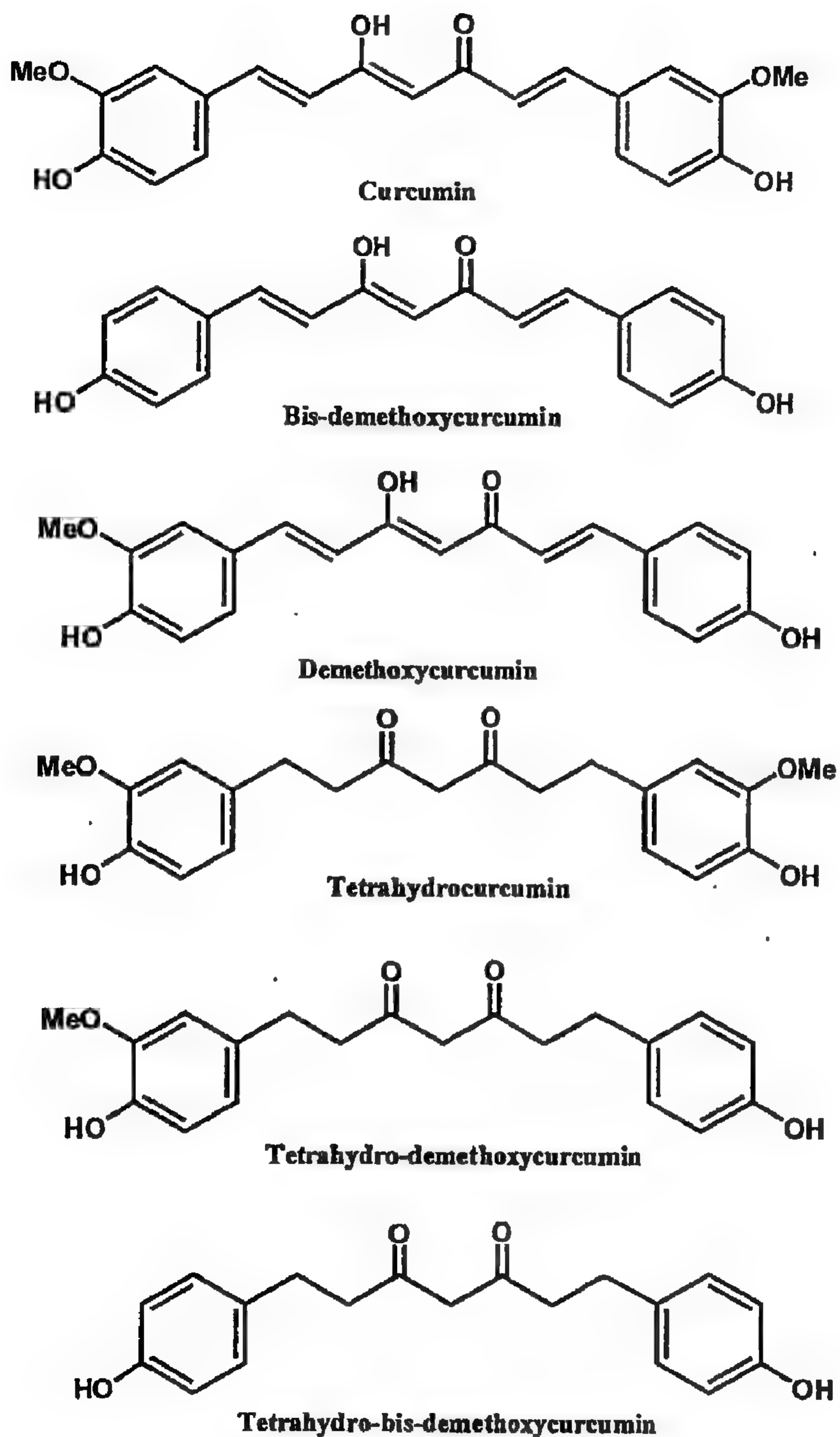
في الطب الشعبي الصيني، هذه النباتات غالباً ما تكون عطرية وطاردة للريح وتستخدم في علاج عسر الهضم والتهاب الكبد واليرقان ومرض السكري وتصلب الشرايين والالتهابات البكتيرية. أشهر النباتات التي تتبع هذا الجنس *C. longa* و *C. aromatica* و *C. xanthorrhiza*. مركب Curcumin هو أهم مركب في هذه المجموعة ومن أمثلة المركبات الأخرى في المجموعة bis-

demethoxycurcumin و demethoxycurcumin وبعض المشتقات الأخرى (شكل 5-15). لهذه المجموعة من المركبات تأثيرات طبية عديدة مثل التأثير المضاد للالتهاب والمضاد للأكسدة والمضاد لنقص المناعة anti-HIV ولها تأثيرات وقائية ومضادة للسرطان. كما أن هذه المركبات ملونة حيث أنها مسئولة عن اللون الأصفر لهذه النباتات نظراً لتبادل الروابط المزدوجة مع وجود ما يعرف conjugated system.

8. البوليكتيدات التي تحتوى هيكل ترييني Polyketides with terpenoid building blocks

وتشمل هذه المجموعة على مركبات prenylated acylphloroglucinols مثل الأحماض المرة في نبات حشيشة الدينار أو الحنجل hop plant أو *Humulus lupulus* و مركب hyperforin من حشيشة سانت جونز St. John's wort أو *Hypericum perforatum* ومجموعة مركبات الكانابينويدات cannabinoids من نبات القنب الهندي أو *Cannabis sativa*، هذه المركبات غالباً غير قطبية كنتيجة لوجود الجزء الترييني وغالباً ما تنتج وتخزن في غدد خاصة أو غدد الزغب.

المجموعة الأولى من هذه المركبات وهى الأحماض المرة من نبات حشيشة الدينار تشتق من ثلاث هياكل بنائية مختلفة هى السلاسل المتفرعة القصيرة لإسترات كو أنزيم أ والتي تشتق من ميتابولزم الأحماض الأمينية وثلاث وحدات ثنائية الكربون C2 تشتق من المالونيل كو إنزيم أ malonyl Co A ، وهذه الوحدات تكون أصل وحدة acylphloroglucinol والتي تحمل اثنتين أو أكثر من سلاسل الأيزوبنتينيل الجانبية isopentenyl والتي تشتق من ميتابولزم التربينات. مركب hyperforin (شكل 5-17) يتراكم في غدد شفافة فى أوراق حشيشة سانت جونز ويمثل أهم مركب مضاد



شكل 5-16. التركيب الكيميائي لبعض مركبات الكوركيومينيدات
curcuminoids.

للإكتئاب فى النبات. حيث يثبط إعادة إمتصاص أو إنتقال الناقلات العصبية مثل السيروتونين serotonin والنورأدرنالين noradrenaline والدوبامين dopamine والجابا أمينو بتوتريك أسيد JABA مما يجعل هذه الناقلات تتراكم فى الفراغات بين الوصلات العصبية فى المخ. هذا يحدث بمكانىكية فريدة حيث يزيد من تركيز الصوديوم بين الخوى وعليه يثبط فرق الجهد الناتج عن إختلاف تركيز الصوديوم واللازم لإنتقال الناقل العصبى من الشبك العصبى إلى الخلية العصبية.

النورات المؤنثة أو المخاريط لنبات حشيشة الدينار تحمل غدد زغبية والتي تحتوى على بعض المواد الطيارة والتي تشتق من التربينات والأحماض الدهنية والراتنج والذي يتكون من أحماض حشيشة الدينار المرة hop bitter acids والذي يعتبر كل من humulone و lupulane (شكل 5-17) أهم مركباتها. مخاريط هذا النبات هى أهم مكون فى البيرة حيث تعطى لها النكهة الخاصة بها خاصة الطعم المر وكذلك الأحماض المرة تعمل كمثبت للرغوى foam stabilizes وكذلك تمنع نمو البكتيريا حيث لها تأثير مضاد للبكتيريا. كما أن لمخاريط هذا النبات تأثير مهدى خفيف ويساعد على النوم.

مركبات الكانابينويدات cannabinoids تشتق من الهكسانويل كو إنزيم hexanoyl Co A وثلاث جزيئات من المالونيل كو إنزيم malonyl Co A والمركب الترينى ذو العشر ذرات كربون الجيرانيل دايفوسفيت geranyldiphosphate. توجد هذه المركبات فى نبات القنب الهندى Indian hemp أو *Cannabis sativa* من العائلة القنبية Cannabaceae. يخزن نبات القنب الراتنج فى الغدد الزغبية والتي تكون أكثر فى الإناث عن الذكور. هذا الراتنج يحتوى على أكثر من 60 مركباً من الكانابينويدات، بالرغم من أن القليل منها هو الذى تم دراسته ، ومن أشهر المركبات فى هذه

المجموعة cannabidiol (CBD) و delta-tetrahydrocannabinol (THC) (شكل 5-17).

نبات القنب يستخدم منذ أزمنة بعيدة أى منذ حوالى 4000 سنة كعلاج نفسى أو كعلاج للإضطرابات العقلية ، ولكن الآن أصبح محرماً فى معظم دول العالم. لكن هناك بعض الزراعات من حيث نبات المنخفض التركيز من مركب (THC) delta-tetrahydrocannabinol لإنتاج الألياف والبذور الغنية فى الزيت. فى بعض دول العالم فإن الأجزاء الجافة من أزهار النبات المؤنث تسمى الماريجوانا، بينما كلمة حشيش كما يطلق فى الدول العربية هو عبارة عن الراتنج المركز. تجهيزات القنب عادة ما تستخدم عن طريق التدخين فى حين بعضها يتناول عن طريق الفم فى صورة مضغات أو غيرها.

مركب (THC) delta-tetrahydrocannabinol هو المركب الرئيسى فى نبات القنب يرتبط بمستقبلات cannabinoid فى المخ وفى الحبل الشوكى والخلايا المناعية. تناول منتجات نبات القنب تؤدي إلى الشعور بالنشوة والإسترخاء، لكن الاستخدام المتكرر يسبب الإدمان. بالرغم من أن مركب (THC) delta-tetrahydrocannabinol له بعض الإستخدامات الطبية المفيدة مثل كونه مضاد للقيء ومسكن وفتح للشهية. كذلك يستخدم للوقاية من الغثيان خلال العلاج الإشعاعى والكيميائى وكذلك علاج متلازمة الهزال لمرضى الإيدز. فى المقابل مركب cannabidiol (CBD) له تأثير مضاد للإلتهاب ومضاد للتشنجات وللإضطرابات العقلية. هذا المركب ليس له تأثير ضار على القوى العقلية وليس له سمية وربما يقلل من التأثيرات الضارة والجانبية لمركب (THC) delta-tetrahydrocannabinol.

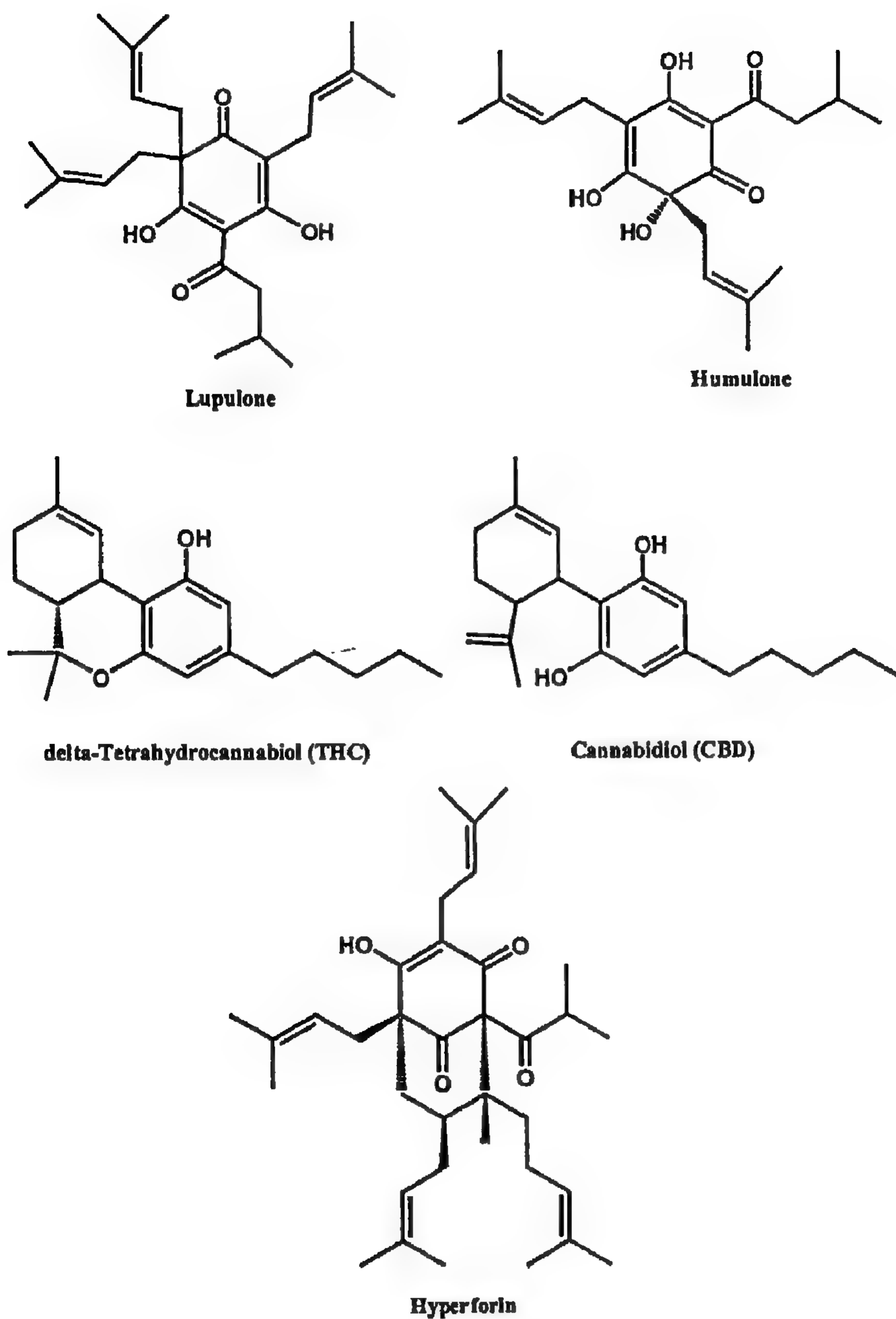
9. القلويدات البوليكيتيدية Polyketide alkaloids

المجموعة الأولى من المركبات التى تتبع هذا القسم هى قلويدات البيريدين piperidine alkaloids من نبات الشوكران hemlock أو *Conium maculatum* والذي أستخدم فى إعدام الفليسوف اليونانى سقراط. فى الغالب تخلق قلويدات البيريدين من الحمض الأمينى الليسين L-lysine ، إلا أن الهيكل الكربونى لقلويدات البيريدين فى نبات الشوكران يشتق من أربع وحدات من الأسيتيت acetate units ونجد أن النيتروجين يشتق من حمض ألانين L-alanine عن طريق نقل الأمين أو transamination. قلويدات الشوكران تتراكم فى كل أجزاء النبات لكن التركيز الأعلى يوجد فى الثمار غير الناضجة (1.6%). المركبين الرئيسين فى النبات هما γ -coniceine و coniine (شكل 5-18). بعض قلويدات البيريدين توجد فى عدد من أجناس الصبار *Aloe*. هذه المركبات لها سمية عصبية حيث تسبب الشلل و إرتعاش العضلات وتؤدى إلى الموت عن طريق فشل التنفس.

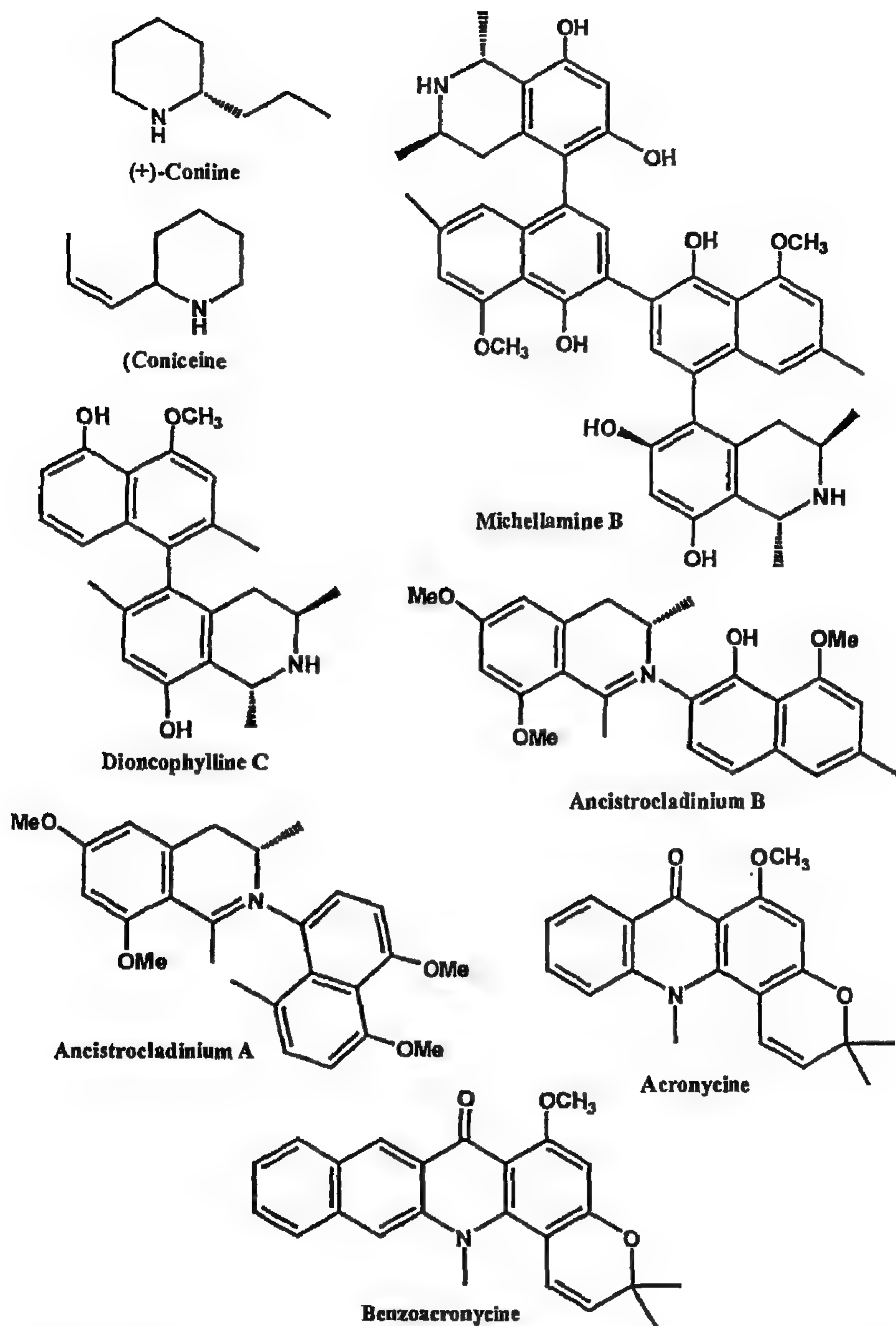
المجموعة الثانية من هذا القسم هى قلويدات naphthylisoquinoline والتى تشتق وحدات C2 من الإسيثايل كو إنزيم A acetyl Co-A و المالوناييل كو إنز. malonyl Co-A وكل من شقى المجموعة naphthalene و isoquinoline يشتقا من 6 وحدات من الأسيتيت. والنيتروجين يدخل فقط على شق isoquinoline وغالباً ما يشتق من ميتابولزم الأحماض الأمينية. توجد هذه المركبات فى نباتات عائلتي Ancistroclaceae و Dioncophyllaceae. هذه المركبات أظهرت تأثيرات مانعة للتغذية للحشرات وكذلك تأثيرات مضادة للفطريات. مركب michellamine B وهو مركب دايمير diametric naphthylisoquinoline من نبات liana أو *Ancistrocladus korupensis* حيث وجد أن له تأثيرات مضادة للأيدز

قوية. بعض المركبات الأخرى التي تتبع هذه المجموعة مثل dioncophylline C و ancistrocladinium A and B (شكل 5-18) لها تأثيرات مضادة للطفيليات والليشمانيا.

المجموعة الثالثة من هذا القسم هي مركبات acridones ، وفي هذه المجموعة فإن النيتروجين وجزء من الهيكل الكربوني يشتق من N-mehtylanthraniloyl Co A والذي يشتق من خلال دورة الشيكيمات وثلاث وحدات كربون C2 تشتق من المألونيل كو إنزيم A malonyl Co A، الهيكل الرئيسي لهذه المركبات يمكن أن يعدل بإضافة dimethylallyldiphosphate (DMAPP) والذي يكمن أن يتبعه تكوين حلقة خماسية أو سداسية. توجد هذه المجموعة بوفرة في نباتات العائلة السذابية Rutaceae. مركب acronycine من نبات *Acronychia baueri* أظهر فاعلية ممتازة ضد خلايا السرطانية لكن لم يعطى نتائج مرضية في التجارب الإكلينيكية. لكن مشتق هذا النبات الجديد benzoacronycine (شكل 5-18) أظهر أنه عامل الكلة قوى للحمض النووي الريبوزي (DNA) وهو الآن في الوجة الأول phase I في التجارب الإكلينيكية.



شكل 5-17. أمثلة لبعض مركبات البوليكييتيدات المحتوية على هياكل تريينية من مجموعتي prenylated acylphloroglucinols الكانابينويدات cannabinoids.



شكل 5-18. بعض مركبات القلويدات البوليكتينية ذات الأهمية البيولوجية والطبية.

المراجع

- Barron D, Ibrahim RK (1996) Isoprenylated flavonoids- a survey. *Phytochemistry* 43: 921–982.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA (2006) Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444:337–342.
- Baur JA, Sinclair DA (2006) Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. *Nat Rev Drug Discov* 5: 493–506.
- Botta B, Vitali A, Menendez P, Misiti D, Delle Monache G (2005) Prenylated flavonoids: pharmacology and biotechnology. *Curr Med Chem* 12:717–739.
- Briskin DP (2000) Medicinal Plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. *Plant Phys* 124:507–514.
- Dewick PM (2009) Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 3rd Edition. John Wiley & Sons, Ltd., pp. 311-417.
- Didry N, Dubreuil L, Pinkas M (1994) Activity of anthraquinonic and naphthoquinonic compounds on oral bacteria . *Pharmazie* 49:681–683.

- Dixon RA (2004) Phytoestrogens. *Annu Rev Plant Biol* 55:225–261.
- Dixon RA, Ferreira D (2002) Molecules of interest. Genistein. *Phytochemistry* 60:205–211.
- Dixon RA, Paiva NL (1995) Stress-induced phenylpropanoid metabolism. *Plant Cell* 7:1085–1097.
- Duffy C, Perez K, Partridge A (2007) Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 57: 260–277.
- Feild TS, Lee DW, Holbrook NM (2001) Why leaves turn red in autumn. The role of anthocyanins in senescing leaves of red-osier dogwood. *Plant Physiol* 127:566–574.
- Goese M, Kammhuber K, Bacher A, Zenk MH, Eisenreich W (1999) Biosynthesis of bitter acids in hops. A ¹³C-NMR and ²H-NMR study in the building blocks of humulone. *Eur J Biochem* 263:447–454.
- Hackman RM, Polagruto JA, Zhu QY, Sun B, Fujii H, Keen CL (2008) Flavanols: digestion, absorption and bioactivity. *Phytochem Rev* 7:195–208.
- Harborne JB, Baxter H (1999) The handbook of natural flavonoids, vols 1 and 2. Wiley, Chichester
- Harborne JB, Williams CA (2000) Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 55:481–504.

- Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ (2002) Flavonoids antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 13:572–584.
- Heubl G, Bringmann G, Meimberg H (2006) Molecular phylogeny and character evolution of carnivorous plant families in Caryophyllales -revisited . *Plant Biol* 8:821–830.
- Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA (2003) Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425:191–196.
- Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR (2004) Biological properties of curcumin - cellular and molecular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutri* 44:97–111.
- Karppinen K, Hokkanen J, Tolonen A, Mattila S, Hohtola A (2007) Biosynthesis of hyperforin and adhyperforin from amino acid precursors in shoot cultures of *Hypericum perforatum*. *Phytochemistry* 68:1038-1045.
- Léonce S, Kraus-Berthier L, Golsteyn RM, David-Cordonnier MH, Tardy C, Lansiaux A, Poindessous V, Larsen AK, Pierré A (2006) Generation of replication-dependent doublestrand breaks by the novel N2-G-alkylator S23906-1. *Cancer Res* 66:7203–7210.
- Mo Y, Nagel C, Taylor LP (1992) Biochemical complementation of chalcone synthase mutants defines

a role for flavonols in functional pollen. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7213–7217.

Morales M, Ros Barcelo A, Pedreno MA (2000) Plant stilbenes: recent advances in their chemistry and biology, *Adv. Plant Physiol.* 3:39–70.

Müller WE (2003) Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy. *Pharmacol Res* 47:101–109.

Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD (2006) Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry* 67:1849–1855.

O'Hagan, D (1991) *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, New York.

Ponte-Sucre A, Faber JH, Gulder T, Kajahn I, Pedersen SE, Schultheis M, Bringmann G, Moll H (2007) Activities of naphthylisoquinoline alkaloids and synthetic analogs against *Leishmania major*. *Antimicrob Agents Chemother* 51:188–194.

Reynolds T (2005) Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloe. *Phytochemistry* 66:1399–1406.

Rice-Evans C (2001) Flavonoid antioxidants. *Curr Med Chem* 8:797–807.

Soelberg J, Jørgensen LB, Jäger AK (2007) Hyperforin accumulates in the translucent glands of *Hypericum perforatum*. *Ann Bot* 99:1097–1100.

- Springob K and Kutchan T M (2009) Introduction to the different classes of natural products. In: Osbourn K and Lanzotti V (eds) Plant-derived Natural Products: Synthesis, function And Applications, Springer Science Business Media, LLC, New York, pp. 3-50.
- Srinivas G, Babykutty S, Sathiadevan PP, Srinivas P (2007) Molecular mechanism of emodin action: transition from laxative Ingredient to an antitumor agent. Med Res Rev 27:591-608.
- Stevens JF, Page JE (2004) Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health ? Phytochemistry 65:1317-1330.
- Thomson RH (1987) Naturally occurring quinones, vol III , Chapman & Hall, London.
- Thomzik JE, Stenzel K, Stöcker R, Schreier PH, Hain R , Stahl DJ (1997) Synthesis of a grapevine phytoalexin in transgenic tomatoes (*Lycopersicon esculentum* Mill.) conditions resistance against *Phytophthora infestans* . Physiol Mol Plant Pathol 51:265-278.
- Tokunaga T, Takada N, Ueda M (2004) Mechanism of antifeedant activity of plumbagin, a compound concerning the chemical defense in carnivorous plant . Tetrahedron Lett 45:7115-7119.
- Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG (1980) Constituents of *Cannabis sativa* L . XVII. A review of the natural constituents. J Nat Prod 43:169 -234.

- Veitch NC (2007) Isoflavonoids of the Leguminosae. *Nat Prod Rep* 24:417–464.
- Whittona PA, Laua A, Salisbury A, Whitehouse J, Evans CS (2003) Kava lactones and the kava-kava controversy. *Phytochemistry* 64:673–679.
- Winkel-Shirley B (2001) Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. *Plant Physiol* 126:485–493.
- Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz KT, Helfand SL, Tatar M, Sinclair DA (2004) Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 430:686–689.

الفيناييل بروبانيدات

Phenylpropanoids

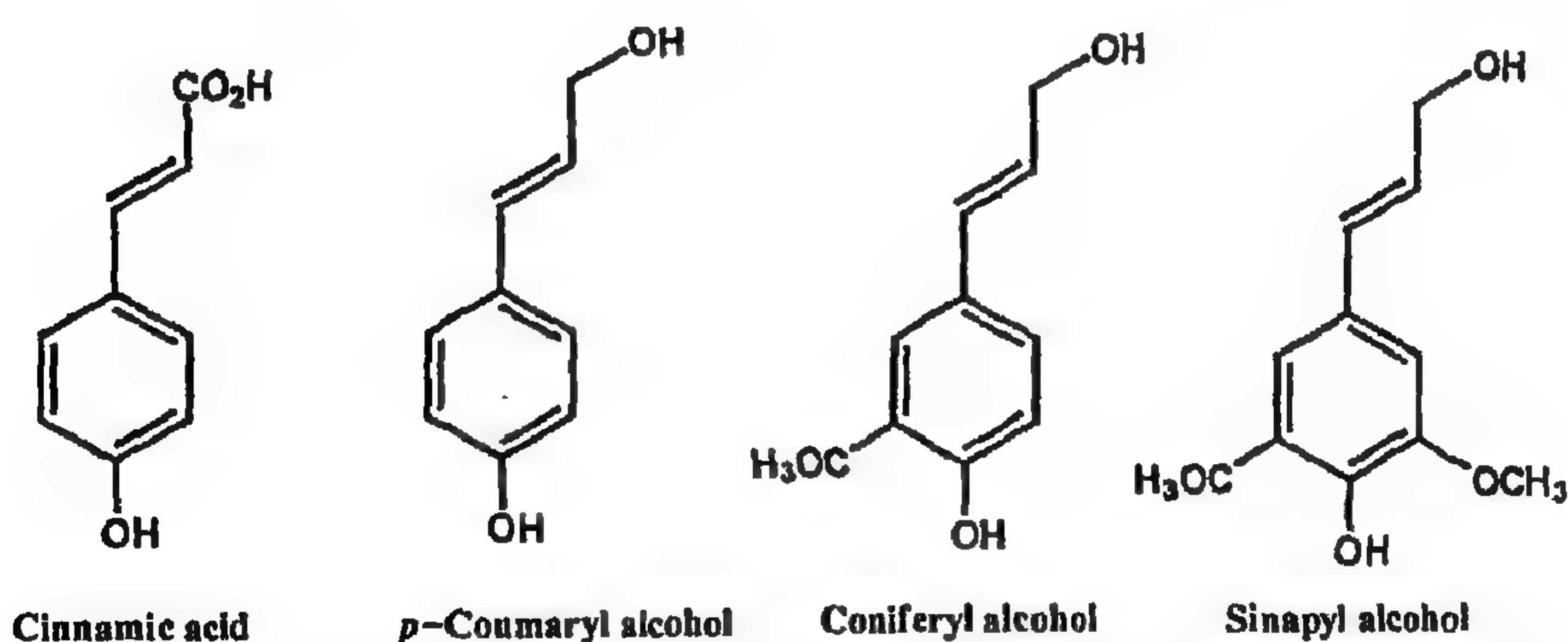
1. مقدمة

تشتق هذه المجموعة من المركبات من الحمض الأميني الفيناييل ألانين L-phenylalanine أو التيروسين L-tyrosine . وترجع تسميتها إلى لوجود ست ذرات الكربون المكونة لحلقة الفيناييل وثلاث ذرات الكربون المكونة لسلسلة البروبين الجانبية في حمض السيناميك cinnamic acid والذي يخلق من الأحماض الأمينية السابقة كخطوة أولى لتخليق مركبات الفيناييل بروبانيدات. وتتكون هذه المجموعة من عدد من الأقسام مثل إسترات ومشتقات حمض السيناميك cinnamic acid derivatives ومركبات اللجنانات lignans ومركبات اللجنينات lignins ومركبات الفيناييل بروبين phenylpropenes ومركبات الكومارينات coumarins والتي تشترك جميعها في الهيكل الكربوني C₆C₃. هذه المركبات غالباً ما تكون أروماتية مع وجود مجموعة هيدروكسيل على الوضع "بارا" وفي حالة وجود مجموعة هيدروكسيل أخرى فإنها توجد مجاورة للمجموعة الأولى أى على الوضع "أورثو". هذه المركبات تنتج بواسطة عدد كبير من النباتات حيث أنها تكون العديد من البولمرات الأساسية في النبات ، كما أنها توفر الحماية للنباتات من الأشعة فوق البنفسجية وكمواد دفاعية للنبات ضد أكلات الأعشاب والممرضات النباتية. كما لبعض هذه المركبات دور في عملية التلقيح حيث أن بعضها لها ألوان متعددة وروائح جذابة. وجد أن عدد من هذه المركبات ينتج من النباتات عند التعرض للظروف

غير المناسبة مثل المهاجمة بالكائنات الحية الدقيقة والجروح والتعرض للأشعة فوق البنفسجية والملوثات.

2. اللجنانات Lignans

تتكون هذه المجموعة من المركبات من كحولات حمض السيناميك أو ما يعرف بـ hydroxyl cinnamic acid alcohols والتي يطلق عليها monolignols مثل β -coumaryl و coniferyl و sinapyl (شكل 6-1) حيث تتكون هذه المجموعة من إتحاد وحدتين من الكحول من الذرة المركزية في السلاسل الجانبية لهما. وعند ارتباط وحدتين من الكحولات في وضع مختلف فإن الناتج تكون مركبات neolignans، وهناك أيضا مركبات norlignans والذي يحدث فيها فقد لأحد ذرات الكربون الأخيرة في السلسلة الجانبية لأحد الكحولات.

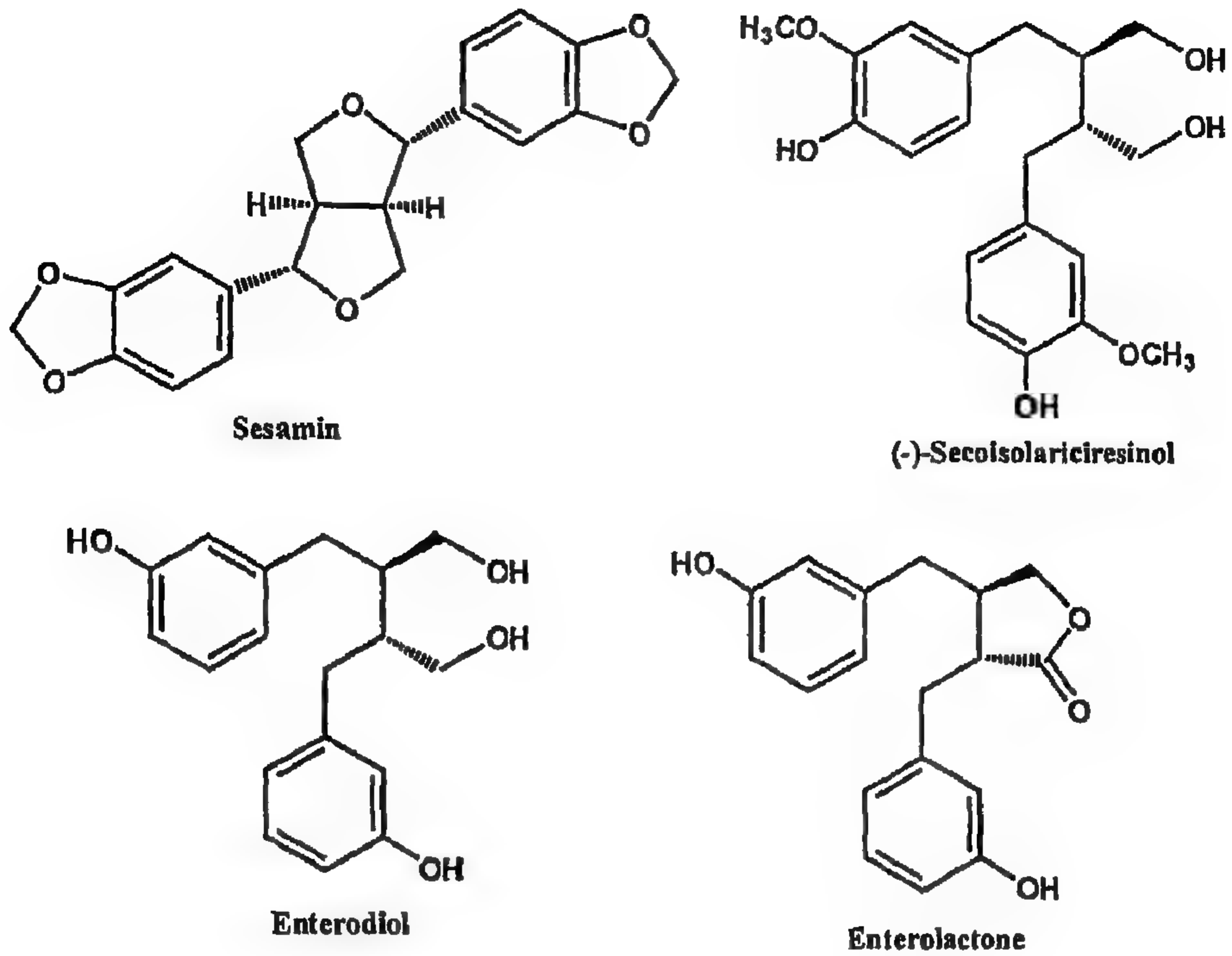


شكل 6-1. التركيب الكيميائي لحمض السيناميك والكحولات المشتقة منه والتي تخلق منها مركبات اللجنانات.

توجد مركبات اللجنانات lignans في 70 عائلة نباتية ولهذه المركبات تأثيرات مضادة للفطريات والبكتيريا والفيروسات لذلك يعتقد أن لهذه المركبات دور في النظام الدفاعي للنبات ضد الكائنات الحية الدقيقة الممرضة للنبات

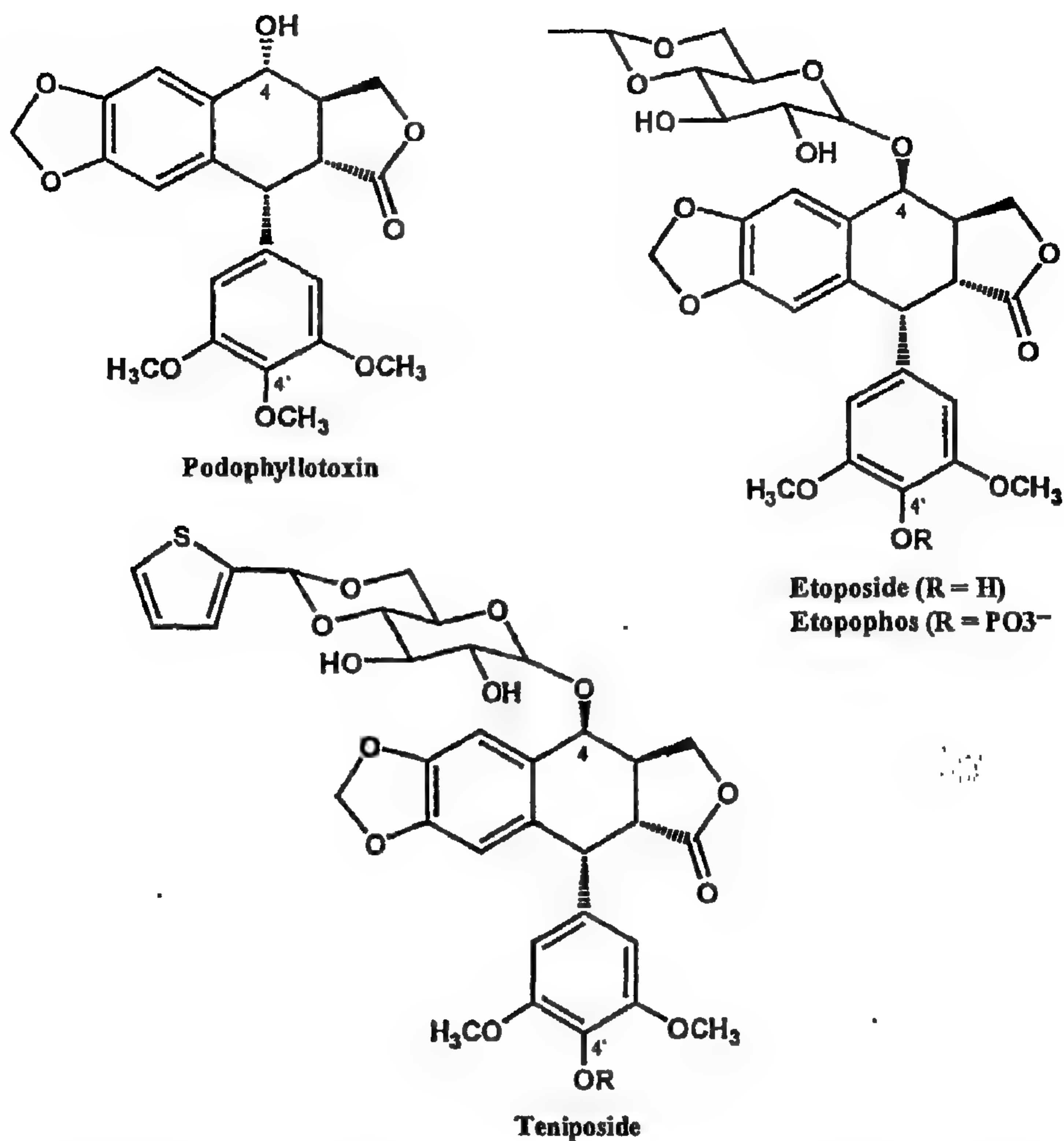
وأكلات الأعشاب. وتوجد هذه المركبات في كثير من الأطعمة مثل البذور الزيتية والحبوب الكاملة والفاكهة والخضروات. ومن المصادر الغنية باللجنانات بذور الكتان وبذور السمسم وهي تحتوى على أكثر من 0.3 مجم/100جم، مركب secoisolariciresinol هو المركب الرئيسى فى بذور الكتان فى حين مركب sesamin هو المركب الرئيسى فى بذور السمسم (شكل 6-2). عدد من مركبات اللجنانات النباتية تتحول بواسطة الكائنات الحية الدقيقة فى الأمعاء إلى اللجنانات النشطة مثل entrodiol و entrolactone وهذين المركبين يعتبران من الفيتواستروجينات phytoestrogens الضعيفة ويعملان على زيادة تركيز الهرمونات الجنسية المرتبطة بالجلبولين فى البلازما وتغير من تركيز الهرمونات الأستروديه وذلك بالتنافس على الإنزيمات المحللة لها. يعتقد أن إستهلاك الوجبات الغنية باللجنانات هامة للصحة وتقلل من مخاطر التعرض لسرطان القولون والثدى. وحيث أن الغذاء الغنى باللجنانات عادة ما يحتوى على بعض المركبات الأخرى ذات الأهمية الطبية مثل الألياف والمركبات عديدة الفينول لذلك فمن الصعب القول بأن هذه التأثيرات الطبية راجعة فقط لمركبات اللجنانات.

من المركبات الهامة فى هذه المجموعة مركب podophyllotoxin من نبات *Podophyllum peltatum* أو *P. hexandrum* من العائلة الباربديدية Berberidaceae والذي له سمية خلوية قوية cytotoxic. هذا المركب له نفس مكانية التأثير البيولوجى لمركبات القلويدات الأندولية التربينية vincristine و vinblastine ، حيث أنه يثبط إنقسام الخلية بالإرتباط مع التيبولين tubulin ويمنع عملية البلمرة. ويستخدم هذا المركب لعلاج البثور أو التآليل لكنه سام عند استخدامه جهازياً.



شكل 2-6. بعض مركبات اللجنانات النباتية والثديية.

مشتقات مركب podophyllotoxin الأقل سمية مثل etoposide و etopophos و teniposide (شكل 3-6) تحضر صناعياً من 4'-demethylpodophyllotoxin حيث تكون مختلفة في الشكل الفراغي عند ذرة كربون 4. هذه التغيرات تؤدي إلى طريقة فعل مضادة للسرطان جديدة حيث تثبط معقد topoisomerase-DNA مثل مركب camptothecin لكن هذه المركبات تهاجم topoisomerase II بدلاً من topoisomerase I كما في حالة مركب camptothecin. مركبات etoposide و teniposide تستخدم مخلوطة مع بعض العقاقير الأخرى في علاج سرطان الرئة صغير الخلايا وسرطان الخصية وبعض الأمراض الليمفاوية. مركب teniposide يستخدم لعلاج سرطان الدم الحاد في الأطفال.



شكل 3-6. التركيب الكيميائي لبعض مركبات اللجنانات ذات الأهمية الطبية.

3. اللجنينات Lignins

تشتق كلمة لجنين lignin من الكلمة اللاتينية lignum والتي تعنى خشب wood ، ويمكن وصف اللجنين على أنه بولمر ثلاثي الأبعاد يتكون من وحدات الفيناييل بروبان phenylpropane. هذه الوحدات هي عبارة عن كحولات مشتقة من حمض السيناميك ويسمى البولمر الناتج monolignols وتؤخذ البولمرات المتكونة حروف على حسب الكحول التي تتكون منه فمثلاً

monolignols H كحول P-hydroxyphenyl و monolignols G كحول guaiacyl و monolignols S كحول syringyl وتقسم اللجنينات إلى ثلاث أقسام على حسب الوحدات الداخلة في تركيب البولمر وهي (1) لجنينات الخشب الناعم أو soft wood lignins أو gymnosperm أو guaiacyl lignins حيث تتكون من وحدات coniferyl . (2) لجنينات الخشب الصلب أو hard wood lignins أو angiosperm أو تسمى guaiacyl-syringyl lignins ويتكون من وحدات coniferyl و sinapyl و يوجد هذا النوع في الخشب الصلب. (3) graminaceous lignins وتتكون من وحدات *p*-coumaryl. بالرغم من أن العديد من الدراسات التي أجريت على معرفة التركيب الكيميائي للجنينات فإن التركيب الكيميائي للجنينات لم يعرف كاملاً بالرغم من معرفة الوحدات التي تتكون منها البولمرات وطريقة إتصالها ببعضها. شكل 4-6 يوضح تصور لتركيب اللجنين في شجرة الحور.

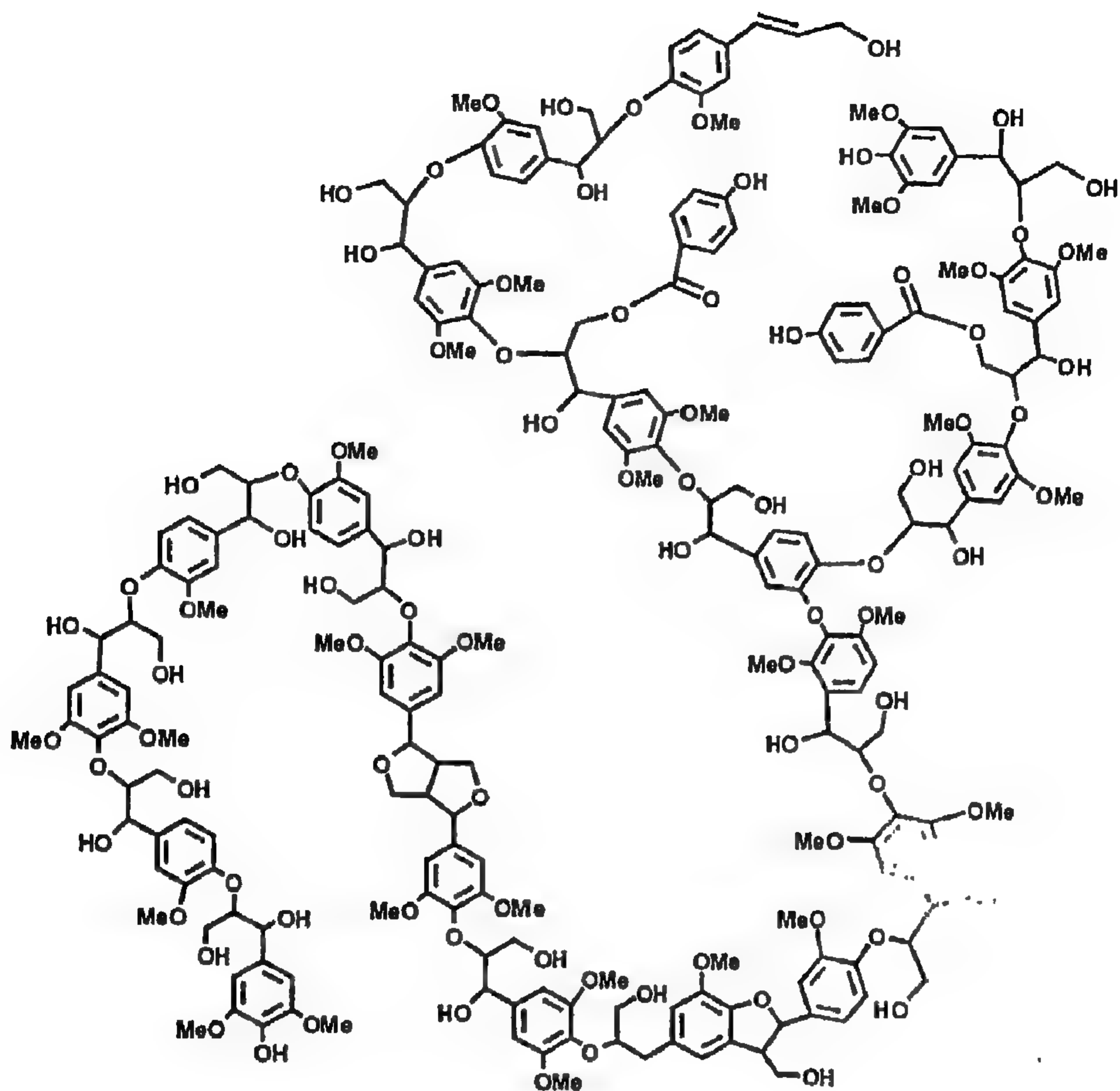
يعتبر اللجنين ثانى أكثر المواد البيولوجية الموجودة في الطبيعة بعد السليلوز والهيميسليلوز ويكون حوالى 15-25% من الوزن الجاف للنباتات الخشبية. هذه الجزيئات الكبيرة لها دور هام لربط الألياف ببعضها، كما أنها تقلل دخول الماء خلال جدر خلايا الخشب أو الخشب الزيلم لذا فهي تلعب دوراً هاماً في إنتقال الماء والمغذيات بين أجزاء النبات المختلفة. كما تلعب اللجنينات دوراً هاماً في حماية النباتات من التحطم بإعاقة دخول الإنزيمات المحللة إلى الخلايا.

ومن الناحية الإقتصادية فإن اللجنين هام جداً لجودة الأخشاب لكنه غير مرغوب في صناعة الورق وذلك لأن أكسدته تؤدي إلى إصفرار الورق لذلك تجرى بعض العمليات للتخلص منه قبل صناعة الورق. مركبات اللجنين لا تهضم بواسطة المجترات وعليه تقلل من هضم الأعلاف وإمتصاص المغذيات.

كما يجب أيضا إزالة اللجنين من النباتات التي تحتوى على اللجنوسليلوز قبل استخدامها فى إنتاج الوقود الحيوى biofuels لأنه يعيق تحطم وإستخلاص السليلوز. بعض الطرق المحتملة لإنتاج الوقود الحيوى من النباتات المحتوية على اللجنوسليلوز هو إنتاج نباتات معدلة وراثياً تحتوى على نسب مختلفة من اللجنين، وكذلك استخدام الإنزيمات المحطمة للجنين من الفطريات والبكتيريا.

4. الفينايلى بروبينات Phenylpropenes

عملية الإختزال لحمض السيناميك إلى كحول السيناميل المقابل ينتج منها العديد من مشتقات الفينايلى بروبينات أى أن هذه المجموعة تشتق من حمض السيناميك. وهى مركبات متطايرة محبة للدهون ولها روائح مميزة وتعتبر هذه المركبات أحد المكونات الرئيسية للزيوت الطيارة مع مركبات benzenoids والتربينات terpenoids . هذه المركبات الطيارة لها دور كبير فى حيث أنها تعمل على جذب الملقحات وكذلك تعمل على إنتشار البذور، كما تعمل هذه المركبات كمواد دفاعية، حيث تقوم بالدور الدفاعى إما بطريقة مباشرة أو بطريقة غير مباشرة وذلك بمنع التغذية والسمية للحشرات والكائنات الحية الأخرى التى تهاجم النبات، أو بطريقة غير مباشرة وذلك بجذب المتطفلات على الحشرات وذلك فى حالة تفاعلات tritrophic interaction أو عن طريق إرسال رسائل تحذيرية للنباتات المجاورة بوجود الخطر. العديد من المركبات المتطايرة لها تأثيرات مضادة للبكتيريا ومضادة للفطريات.



شكل 4-6. تصور للتركيب الكيميائي للجنين في شجرة الحور كما تم إقتراحه بواسطة دراسات الرنين النووي المغناطيسي.

الزيوت الطيارة التي تحتوى phenylpropene توجد في عائلات مثل العائلة الخيمية Appiaceae وعائلة القرفة Lauraceae وعائلة الكافور Myrtaceae. العديد من النباتات التي تحتوى مركبات phenylpropene استخدمت منذ أزمنة قديمة في البهارات والعلاج بالأعشاب. السينامالدهيد cinnamaldehyde هو المركب الرئيسى في زيت قلف القرفة cinnamon والذي أو *Cinnamomum zeylanicum* من عائلة القرفة Lauraceae والذي يستخدم على نطاق واسع في البهارات ومكسبات النكهات والطعم. قلف الساق

الطازج معروف أنه يحتوى كميات كبيرة من السيناميل أسيتيت cinnamyl acetate حيث نجد أن السينامالدهيد يتحرر من السيناميل أسيتيت عن طريق عملية التخمر والتي تعتبر جزء من عمليات تجهيز قلف الساق للاستخدام التجارى. أوراق القرفة cinnamon تحتوى على كميات كبيرة من الإيوجنول eugenol وكميات أقل من cinnamaldehyde (شكل 5-6). مركب eugenol هو المركب الرئيسى فى زيت القرنفل cloves أو Syzygium aromaticum من عائلة الكافور Myrtaceae والذي يستخدم لسنوات عديدة كمخدر ومسكن للألام الأسنان وكذلك فى صناعة نكهات الأطعمة.

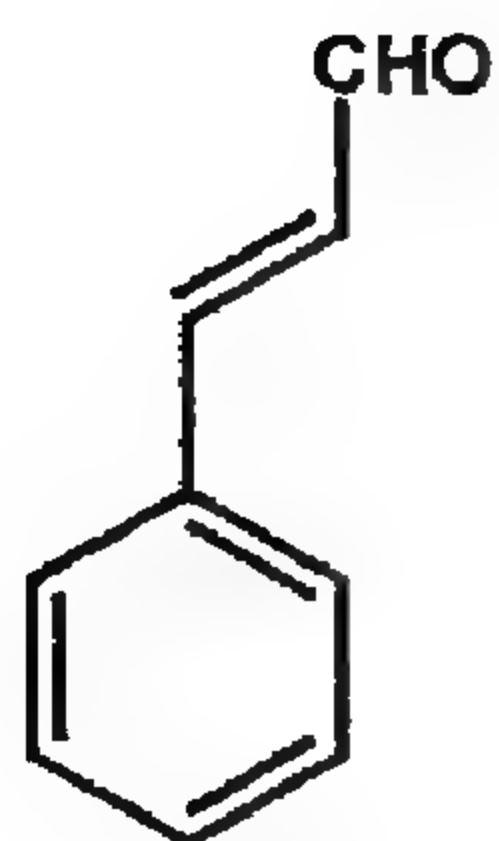
مركب myristicin (شكل 5-6) من نبات جوزة الطيب nutmeg أو Myristica fragrans من العائلة المرسيتيكية (البسباسية) Myristicaceae هو مثال لمركبات allylphenol والذي يوجد فى المواد المكسبة للنكهات، هذا المركب معروف تاريخياً باستخدامه فى علاج الإضطرابات العقلية mild hallucinogen وذلك عن طريق تناول جوزة الطيب. هذا المركب ربما يحدث له تحول داخل الجسم بإضافة مجموعة أمين amination ليعطى مشتقات تشبه مركبات amphetamines وهى المركبات التى تزيد من اليقظة والتركيز. مركب anethole هو المركب الرئيسى فى زيت اليانسون anise أو Pimpinella anisum من العائلة الخمية Umbelliferae وزيت اليانسون النجمى Illicium anisum من عائلة Illiciaceae وزيت الشمر fennel أو Foeniculum vulgare من العائلة الخيمية.

وجود مركبات البرويانيل propenyl components فى بعض النباتات التى تستخدم فى التوابل مثل القرفة واليانسون وجوزة الطيب والسافراس أو sassafras أو Sassafras albidum قلل من استخداماتها التجارية بدرجة ما حيث أظهرت بعض المركبات مثل safrole و methyleugenol و

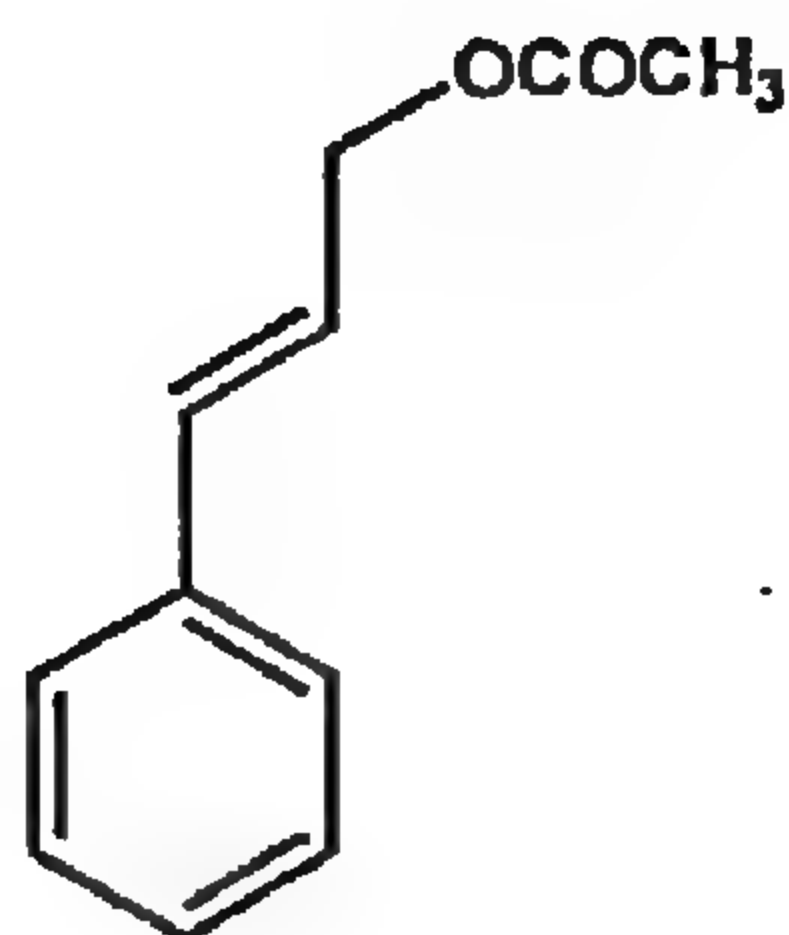
estragole (شكل 5-6) تأثيرات سرطانية ضعيفة في التجارب المعملية على حيوانات التجارب. لكن هذه المركبات تحتاج إلى تنشيط حيوى أو bioactivation بإضافة مجموعة هيدروكسيل hydroxylation ثم إضافة الكبريت sulfation.

5. البينزينويدات Benzenoids

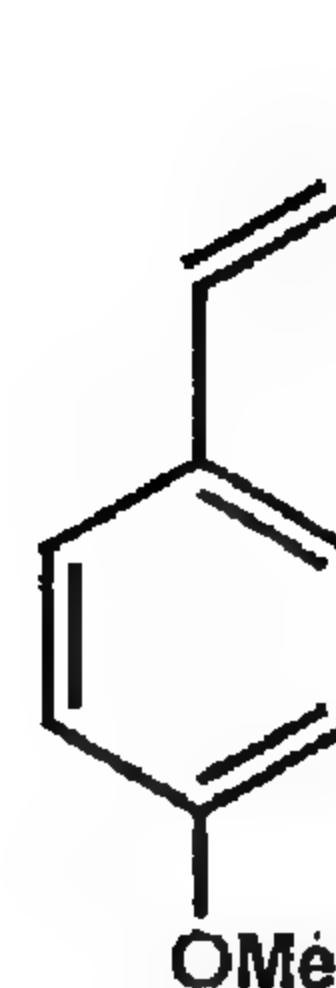
تعتبر هذه المركبات مشتقات لحمض البنزويك وهى مركبات بسيطة التركيب لذلك فليس من المستغرب أن تخلق هذه المركبات من خلال مسارات تخليق حيوى عديدة ومتنوعة، فمثلاً نجد أن طرق تخليق المركب الواحد تختلف من نبات لآخر وكذلك داخل النبات الواحد يمكن للمركب أن يخلق بأكثر من طريقة. ويرمز لهذه المركبات أو تأخذ الهيكل البنائى C₆C₁ إشارة للحلقة الأروماتية السداسية والسلسلة الجانبية وحيدة ذرة الكربون. بعض أحماض الهيدروكسى بنزويك hydroxybenzoic acids مثل حمض الجاليك gallic acid و 4-hydroxybenzoic acid تتكون مباشرة من المركبات الوسيطة فى دورة تخليق الشيكيمات shikimate مثل 3-hydroxyshikimic acid و chorismic acid. والطريق الآخر لتخليق هذه المجموعة من المركبات يكون من حمض السيناميك وذلك بكسر الرابطة المزدوجة وفقد ذرتين من الكربون من السلسلة الجانبية وهى العملية التى تعرف بتقصير السلسلة الجانبية. كذلك فإن حمض 4-كيوماريك 4-coumaric acid ربما يعمل كبادئ لتخليق 4-hydroxybenzoic acid وحمض الفيروليك ferulic acid يعمل كبادئ لتخليق حمض الفانيلليك vanillic acid.



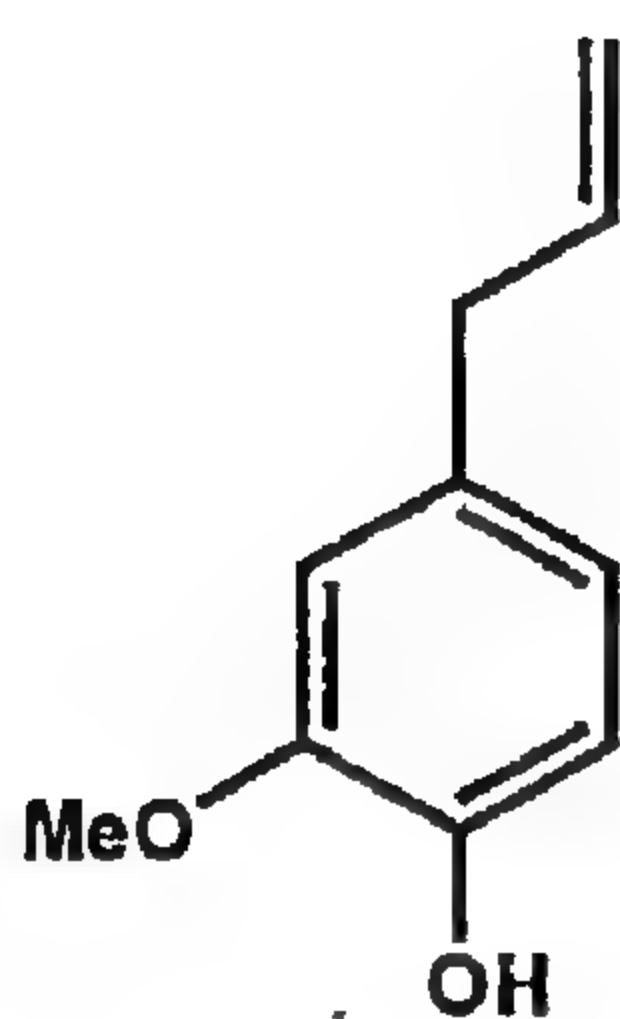
Cinnamaldehyde



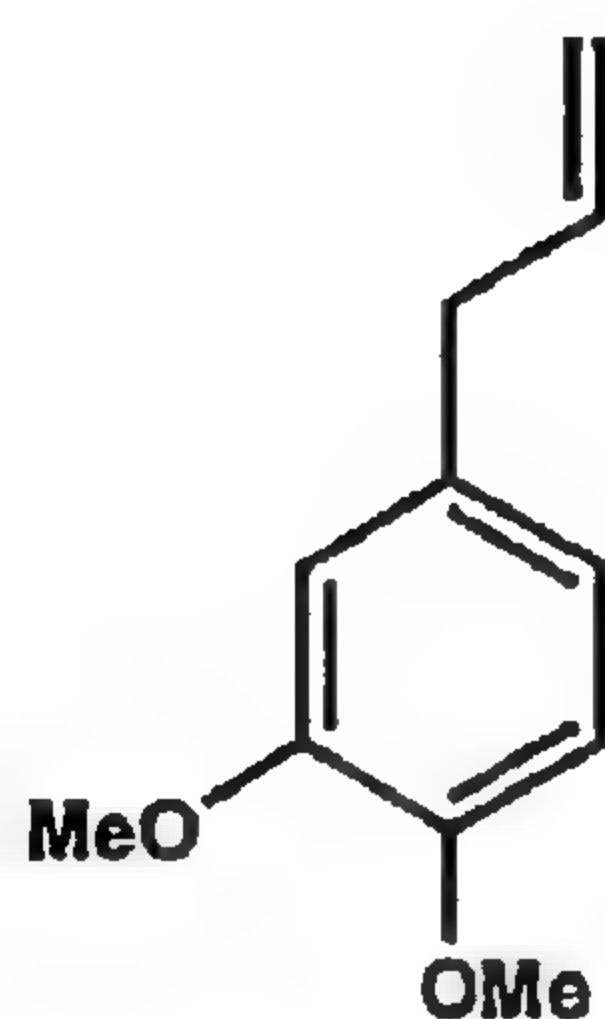
Cinnamyl acetate



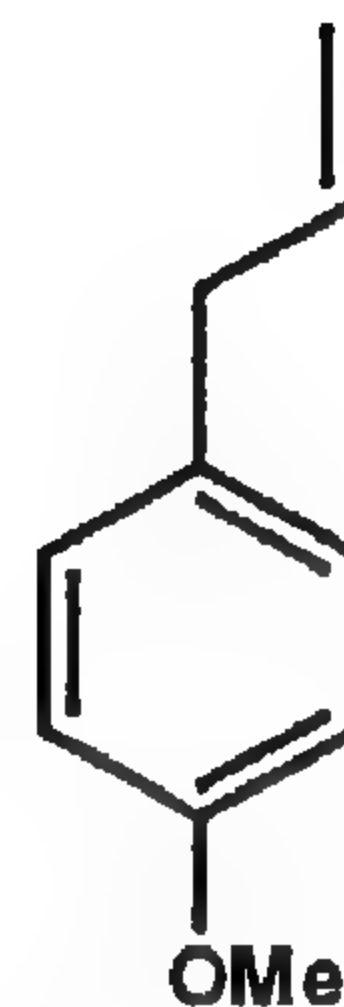
Anethole



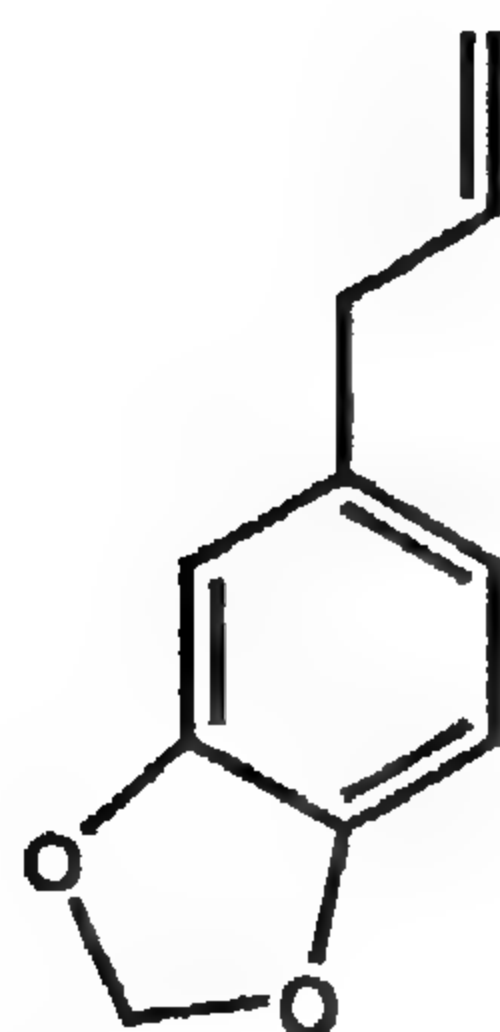
Eugenol



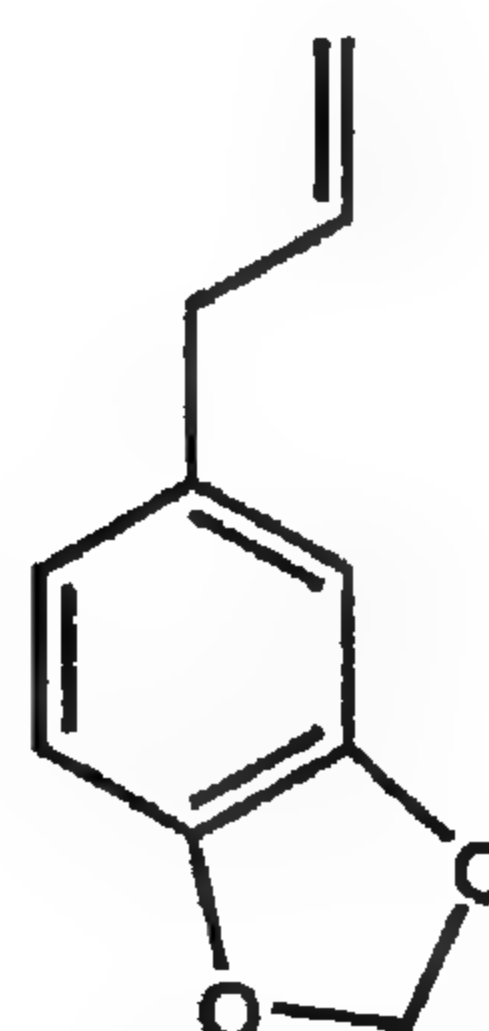
Methyleugenol



Estragole



Safrole



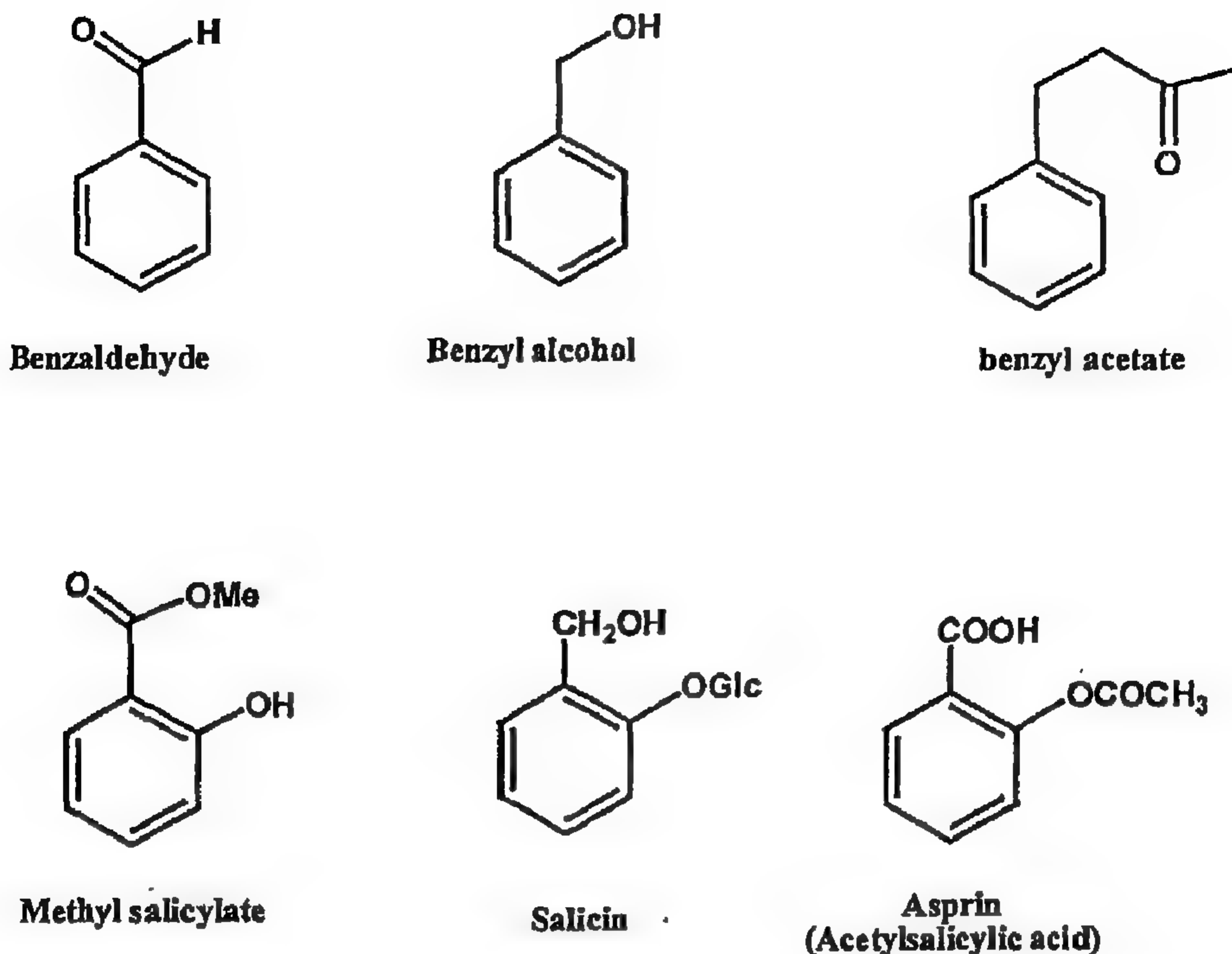
Myristicin

شكل 5-6. أمثلة لبعض مركبات الفينيل بروبينات phenylpropenes الموجودة في زيوت النباتات شائعة الاستخدام في البهارات ومكسبات الطعم.

مركبات البينزوينويدات تشارك في إعطاء الروائح المميزة للعديد من الأزهار، فعلى سبيل المثال مركب methylbenzoate هو المكون الأساسي للرائحة في زهرة البتونيا Petunia. بعض المركبات الأخرى من هذه المجموعة تعطي روائح للأزهار مثل البنزالدهيد benzaldehyde والبنزائل أسيتيت benzyl acetate والميثايل ساليسايت methylsalicylate (شكل 6-6). المركب الأخير هو المسئول عن الرائحة المميزة والتأثير المسكن لنبات الغطيرية الكندية *Gaultheria procumbens* من عائلة الإريكاسيا Ericaceae والذي يستخدم لسنوات لتخفيف الألم. مركب salicin وهو مشتق من كحول salicyl alcohol وهذا المركب يوجد في العديد من أجناس الصفصاف willow أو *Salix species* من عائلة Salicaceae وهو المركب المسئول عن التأثير المسكن والخافض للحرارة لقلق الصفصاف والذي يستخدم لسنوات عديدة كما أن هذا المركب يعطي نموذج لتحضير حمض acetylsalicylic acid أو الأسبرين aspirin (شكل 6-6) شائع الاستخدام كمسكن للألم.

6. الكيومارينات Coumarins

إضافة مجموعة هيدروكسيل إلى حمض السيناميك على الوضع "أورثو" للسلسلة الجانبية ليكون حمض الكيوماريك 2-coumaric acid أو الوضع "بارا" ليكون حمض 4-كيوماريك 4-coumaric acid تعتبر خطوة هامة لتخليق مركبات الكيومارينات coumarins. حيث يتكون من هذين الحمضين مركبي coumarin و umbelliferone كما هو موضح في شكل 6-7. مركب umbelliferone يحدث له إضافة هيدروكسيل ليكون مركب aesculetin ثم يحدث له إضافة ميثايل ليكون scopoletin والذي يرتبط بالجلوكوز ليعطي scopolin.



شكل 6-6. أمثلة لبعض مركبات البينزنيويدات Benzenoids.

الكيومارينات واسعة الانتشار في النباتات سواء كانت في صورة حرة أو في صورة جليكوسيدات وهي شائعة التواجد في عائلات Unbelliferae و Rutaceae. مركب الكيومارين coumarin يوجد في البرسيم الحلو sweet clover أو *Melilotus alba* من العائلة البقولية Fabaceae وهو الذي يعطي رائحة القش حديث القطع new-mown hay ومن خلال ذلك يمكن التأكد من أن النبات يحتوي على جليكوسيدات حمض 2-كيوماريك 2-coumaric acid glycosides وأن الكيومارين هو الذي يتصاعد نتيجة للتحلل الإنزيمي وتكوين حلقة اللاكتون أثناء تحطم أو ضرر جدر الخلايا أثناء عمليات الحصاد والتداول. كما أنه إذا سمح للبرسيم الحلو أن يتخمر فإن مركب 2-هيدروكسي كيومارين 2-hydroxycoumarin سوف ينتج أو يتكون من حمض 2-كيوماريك 2-coumaric acid وهذا المركب يمكن أن

يتفاعل مع الفورمالدهيد والذي عادة ما يتكون نتيجة للتخبط الميكروبي ليعطى مركب dicoumarol وهذا المركب له قدرة كبيرة على منع تجلط الدم والذي يمكن أن يسبب نزيف داخلي وموت للحيوانات. هذا المركب هو الصورة الأولية لمجموعة مركبات الوارفارين warfarins المعروفة كمبيدات قوارض وكذلك للأدوية التي تعمل على سيولة الدم.

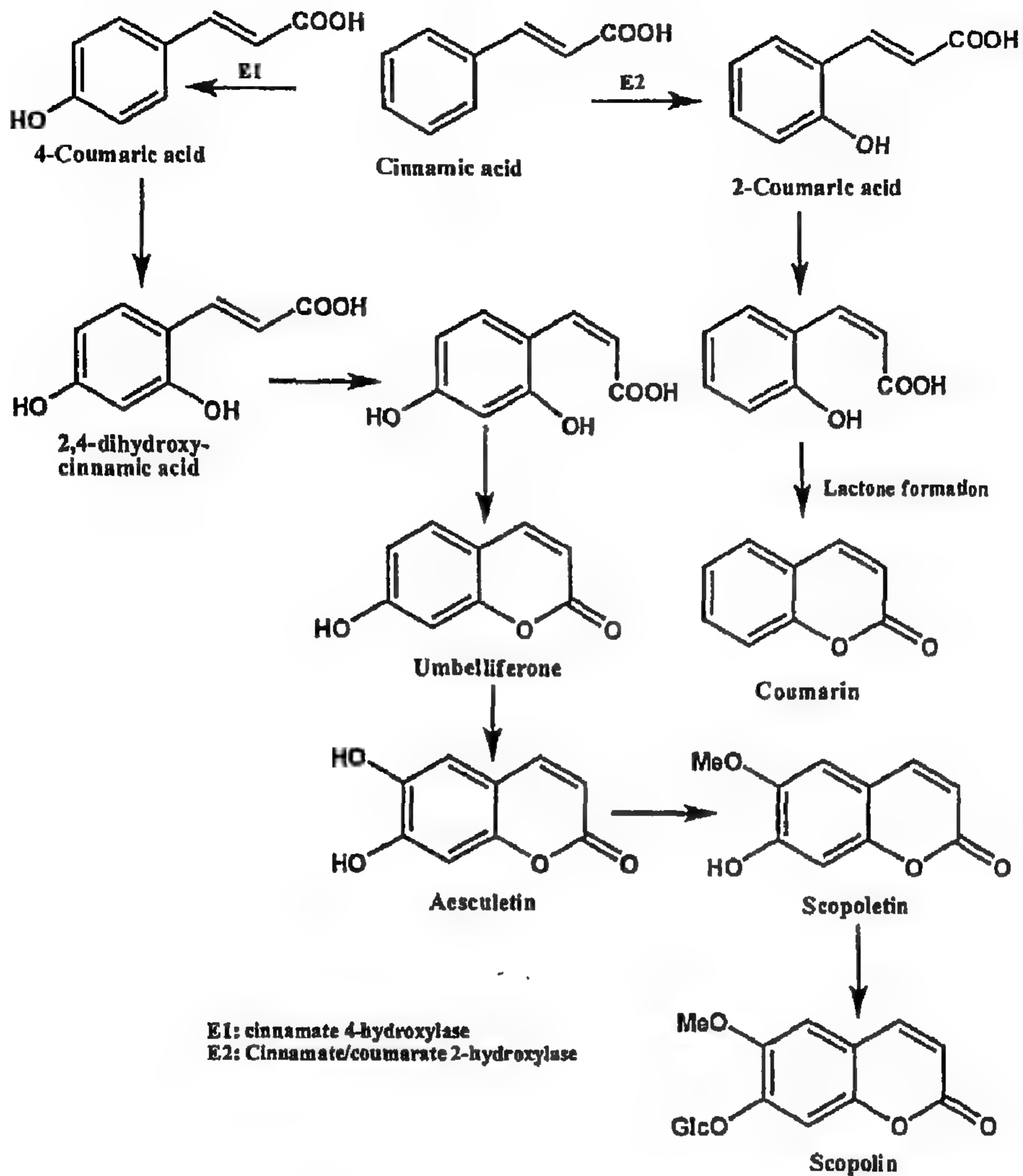
الدايكومارول والوارفارين Dicoumarol and warfarin

لوحظ موت بعض الحيوانات بعد تغذيتها على غذاء ملوث بنبات sweet clover أو *Melilotus officinalis* من العائلة البقولية نتيجة لحدوث نزيف. أدت هذه الظاهرة إلى إكتشاف مركب الدايكومارول dicoumarol أو bishydroxycoumarin (شكل 6-8) حيث يتداخل هذا المركب مع فعل فيتامين K ويسبب فقد قدرة الدم على التخثر، وعليه فإن إى جرح بسيط قد يسبب نزيف داخلي شديد.

المشتقات المحضرة من مركب dicoumarol إستخدمت كمانعات لتجلط الدم في علاج الجلطات thrombosis والتي إذا حدث تجلط للدم فإنه قد تحدث خطورة على حياة المريض. مركب الوارفارين warfarin ومركب acenocoumarol هي مشتقات محضرة من هذا المركب. الجرعة العالية من warfarin يمكن أن تعالج بإعطاء المريض فيتامين K₁. مركب الوارفارين تم تطويره أولاً كمبيد قوارض وتم استخدامه لسنوات عديدة لمكافحة الفئران بعد تناول الغذاء المعامل بالوارفارين فإن الفئران تموت عن طريق حدوث نزيف داخلي haemorrhage ، بعض المركبات الأخرى التي أستخدمت كمبيدات قوارض تشمل coumachlor الكوماكلور والكوماتيترايل coumatetralyl (شكل 6-8). مع زيادة حالات المقاومة في الفئران لمركب الوارفارين حيث وجد أن سبب المقاومة هو قدرة الفئران على إنتاج فيتامين K بواسطة الكائنات

الحية الدقيقة الموجودة في أمعائها فإنه تم تطوير مركبات جديدة معدلة مثل difenacoum و brodifacoum و bromadiolone و flocoumafen (شكل 6-8) والتي أظهرت فاعلية أقوى من الوارفارين وكذلك أظهرت فاعلية ضد الفئران المقاومة للوارفارين. ينتج عن هذه المركبات بعض الحروق أو التهابات شديدة أو تقرحات شديدة serious blistering . من الناحية الطبية يمكن أن تستخدم في تحفيز صبغات الجلد أو صبغ الجلد skin pigmentation وعلاج الصدفية psoriasis.

يوجد مجموعة أخرى من مركبات الكيومارين تسمى الفوركيومارين furocoumarins وتشمل هذه المجموعة مركبات psoralen و bergapten و xanthotoxin و isopimpinellin (شكل 6-9). مركبات psoralen و bergapten والمركبات القريبة لهما تسمى الفوركيومارين الخطية linear furocoumarins تميزاً لها عن المركبات غير الخطية والتي تسمى angular furocoumarins مثل angelicin . مركبات الفوركيومارين أو ما يسمى psoralens أحياناً تسبب مشاكل الإنسان حيث تسبب حساسية الإنسان للأشعة فوق البنفسجية



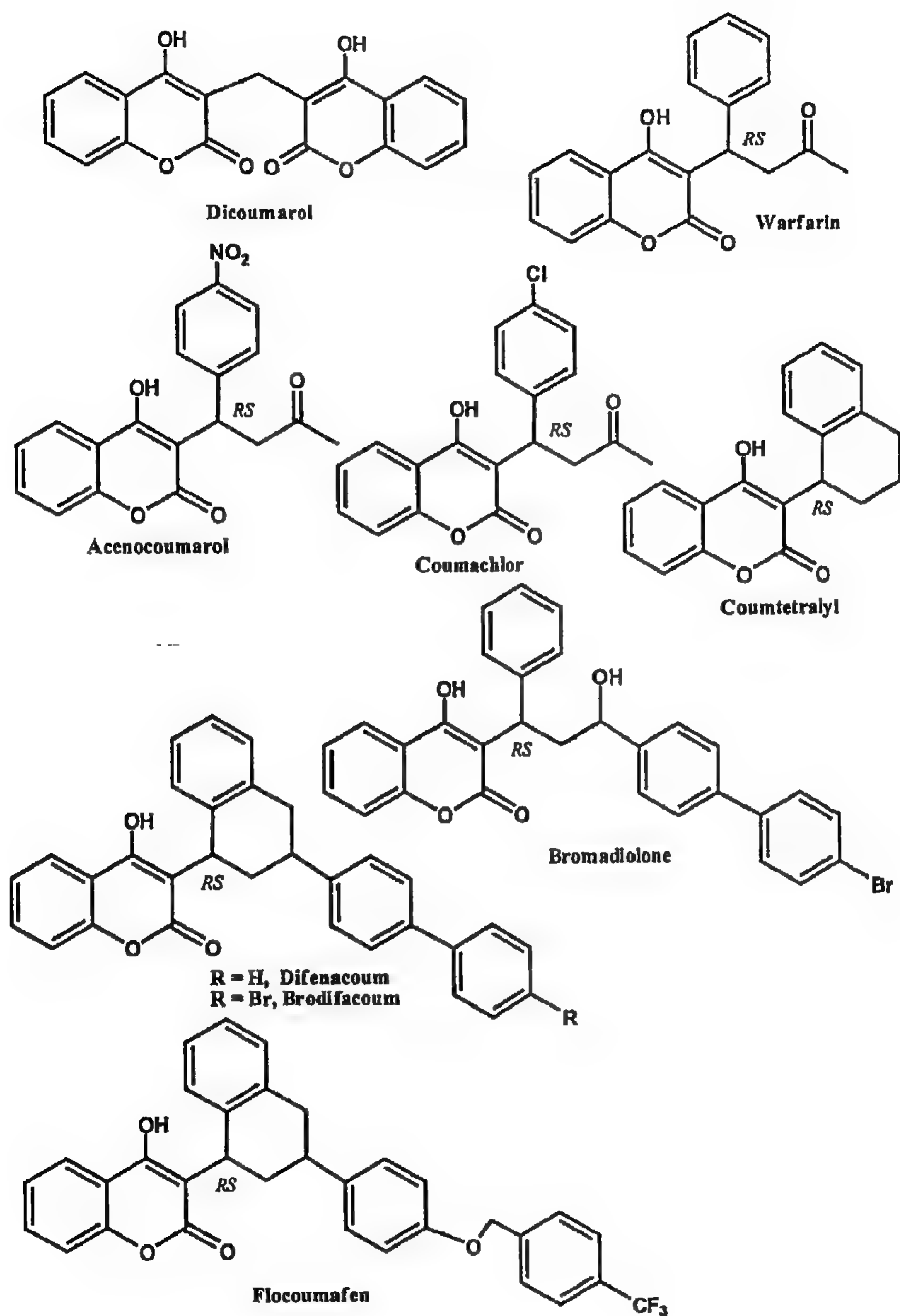
شكل 6-7. تخليق بعض مركبات الكيومارينات من حمض السيناميك.

البسورالينز Psoralens

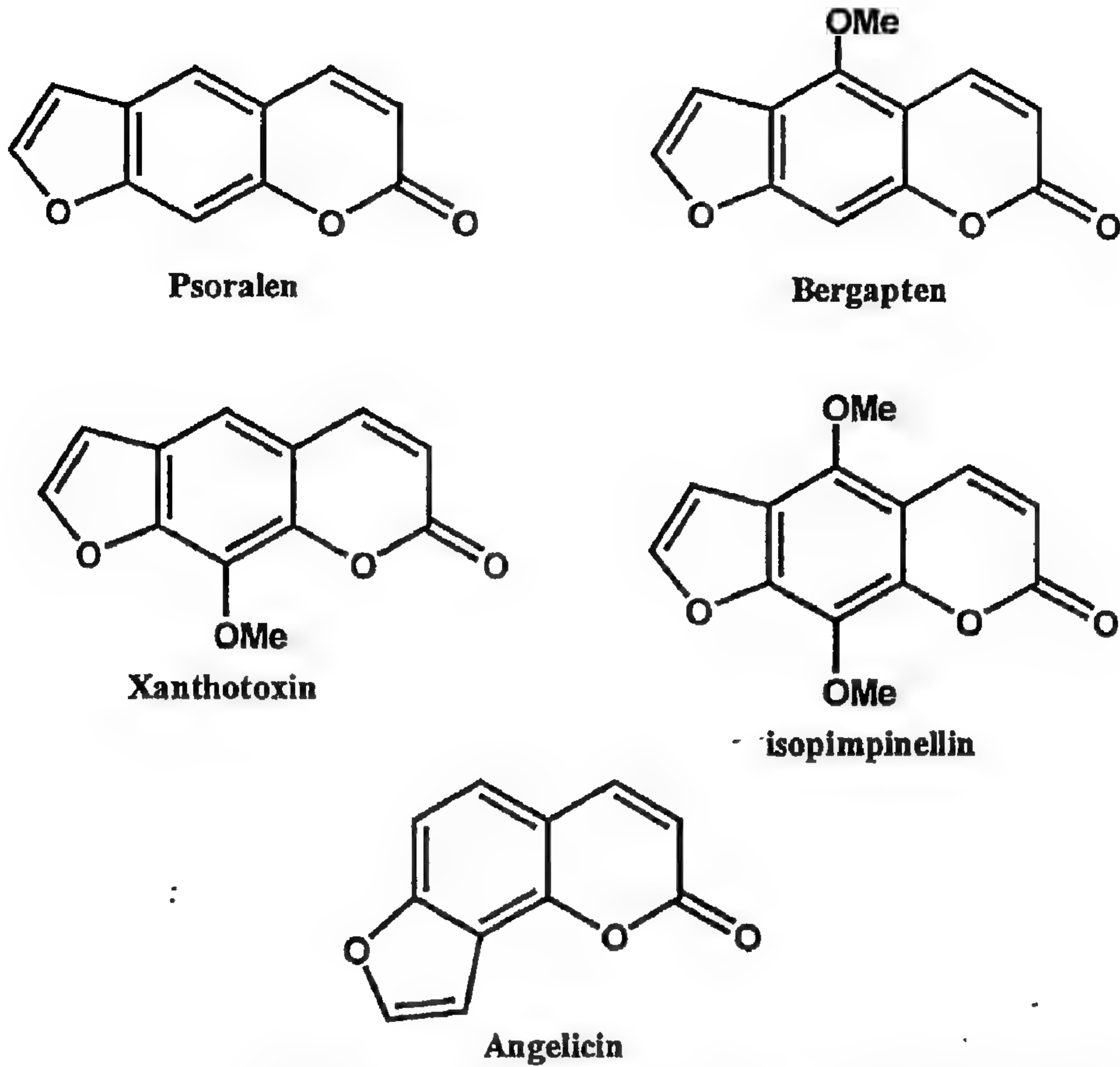
مركبات psoralens هي مركبات فوركيومارين خطية leaner furocoumarins وهي واسعة الانتشار في النباتات خاصة في العائلة الخمية umbelliferae والعائلة السذبية Rutaceae. أشهر هذه المركبات هي psoralen و bergapten و xanthotoxin و isopimpinellin (شكل

6-9). النباتات التي تحتوى هذه المركبات أستخدمت موضعياً أو جهازياً (عن طريق الفم) لتحفيز صبغات الجلد skin pigmentation وتسمير البشرة suntanning. زيت البرجموت Bergamot oil والذي يتم الحصول عليه من قشر نبات البرجموت *Citrus aurantium spp bergamia* من العائلة السذبية Rutaceae يحتوى على ما يصل إلى 5% من مركب bergapten وغالباً ما يستخدم في تحضير تجهيزات صبغ أو تسمير الجلد suntan preparations. مركب psoralen والذي يحتوى على مجموعة كروموفورية chromophore فإنه يمتص الأشعة فوق البنفسجية مما يحفز تكوين صبغة الميلانين melanin. ثمار نبات *Ammi majus* من العائلة الخمية Umbelliferae والتي تحتوى على مركب xanthotoxin يستخدم طبياً ليساعد على عودة اللون للجلد في حالات البقع الشديدة blemishes أو ما يعرف vitiligo . حيث تعطى جرعة من مركب methoxsalen يليها التعرض للأشعة فوق بنفسجية طويلة الموجة لكن لابد من الحذر لتقليل الجروح وتكوين المياة الزرقاء وسرطان الجلد.

مشكلة الحساسية هذه قد تظهر أثناء تداول بعض النباتات المحتوية على مركبات الفوركوميارين fourcoumarins، مثل نبات الكرفس celery أو *Apium graveolens* من العائلة الخمية وهو عادة لا يحتوى على هذا النوع من المركبات لكن العدوى أو الإصابة بفطر *Sclerotinia sclerotiorum* يحفز تخليق هذه المركبات مثل xanthotoxin وغيرها. وجد أن العمال الزراعيين الذين يتداولون هذه النباتات المصابة أصبحوا حساسين للتعرض للأشعة فوق البنفسجية ويعانون من الحروق الشمسية والتي يطلق عليها photophyodermatitis. نبات البقدونس المصاب يمكن أن يظهر نفس التأثير. أيضاً نبات السذب rue أو *Ruta graveolens* من العائلة السذبية وعشبة الخنزير العملاقة giant hogweed أو *Heracleum*



شكل 6-8. التركيب الكيميائي لبعض مركبات الكيومارين الطبيعية والمحضرة صناعياً.



شكل 6-9. أمثلة لمركبات الفوركوميارين fourcoumarins.

mantegazziaum من العائلة الخيمية والتي تحتوى على مركبات psoralen و bergapten و xanthotoxin يمكن أن تسبب نفس التأثير غير المرغوب وكذلك تسبب تقرحات سريعة خاصة عشبة الخنزير. جدير بالذكر أن درجة الحساسية لمركبات الفوركوميارين fourcoumarin تختلف بين الأفراد.

المراجع

Adler, E (1977) Lignin - Past, Present and Future. *Wood Science and Technology* 11 (3). p. 169-218.

Adlercreutz H (2007) Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci* 44, 483 – 525.

Anterola AM and Lewis NR (2002) Trends in lignin modification: a comprehensive analysis of the effects of genetic manipulations/mutations on lignification and vascular integrity. *Phytochemistry* 61, 221–294.

Apers S, Vlietinck SA and Pieters L (2003) Lignans and neolignans as lead compounds. *Phytochem Rev* 2, 201–217.

Baldwin IT, Halitschke R, Paschold A, von Dahl CC and Preston CA (2006) Volatile signaling in plant-plant interactions: “talking trees” in the genomics era . *Science* 311, 812 – 815.

Boerjan W, Ralph J and Baucher M (2003) Lignin biosynthesis . *Annu Rev Plant Biol* 54, 519–546.

Boerjan W, Ralph J and Baucher M (2003) Lignin biosynthesis. *Annu Rev Plant Biol* 54, 519–546.

BoerjanW, Ralph J and Baucher M (2003) Lignin biosynthesis. *Annu Rev Plant Biol* 54, 519–546.

Botta B, Delle Monache G, Misiti D, Vitalia A and Zappia G (2001) Aryltetralin lignans: chemistry,

- pharmacology and biotransformations. *Curr Med Chem* **8**, 1363–1381.
- Bourgaud F, Hehn A, Larbat R, Doerper S, Gontier E, Kellner S and Matern U (2006) Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes. *Phytochem Rev* **5**, 293–308.
- Chaieb K, Hajlaoui H, Zmantar T, Kahla-Nakbi AB, Rouabhia M, Mahdouani K and Bakhrouf A (2007) The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzigium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. *Phytother Res* **21**, 501–506.
- Davin LB and Lewis NG (2003) An historical perspective on lignan biosynthesis: monolignol, allylphenol and hydroxycinnamic acid coupling and downstream metabolism. *Phytochem Rev* **2**, 257–288.
- Davin LB and Lewis NG (2005) Lignin primary structures and dirigent sites. *Curr Opin Biotechnol* **16**, 407–415.
- Dewick PM (2009) Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 3rd Edition. John Wiley & Sons, Ltd., pp. 311–417.
- Dixon RA and Paiva NL (1995) Stress-induced phenylpropanoid metabolism. *Plant Cell* **7**, 1085–1097.

Dixon RA and Reddy MSS (2003) Biosynthesis of monolignols. Genomic and reverse genetic approaches. *Phytochem Rev* 2, 289–306.

Dixon RA, Chen F, Guo D and Parvathi K (2001) The biosynthesis of monolignols: a 'metabolic grid', or independent pathways to guaiacyl and syringyl units? *Phytochemistry* 57, 1069–1084.

Fuss E (2003) Lignans in plant cell and organ cultures: an overview. *Phytochem Rev* 2, 307–320.

Harmatha J and Dinan L (2003) Biological activities of lignans and stilbenoids associated with plant-insect chemical interactions. *Phytochem Rev* 2, 321–330.

Hatfield R and Vermerris W (2001) Lignin formation in plants. The dilemma of linkage specificity. *Plant Physiol* 126, 1351–1357.

Higuchi, T (1985) Biosynthesis of lignin. In Biosynthesis and Biodegradation of Wood Components, T. Higuchi, ed (New York: Academic Press), pp. 141-160.

Kalemba D and Kunicka A (2003) Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Curr Med Chem* 10, 813–829.

Pearl, IW (1967) The Chemistry of Lignin. Marcel Dekker, Inc.: New York. 339 pp.

Petersena M and Simmonds MSJ (2003) Molecules of interest. Rosmarinic acid. *Phytochemistry* 62, 121–125.

Ralph J, Lundquist K, Brunow G, Lu F, Kim H, Schatz PF, Marita JM, Hatfield RD, Ralph SA, Christensen JH and Boerjan W (2004) Lignins: natural polymers from oxidative coupling of 4-hydroxyphenylpropanoids. *Phytochem Rev* 3, 29–60.

Saleem M, Kim HJ, Ali MS and Lee YS (2005) An update on bioactive plant lignans. *Nat Prod Rep* 22, 696–716.

Smeds AI, Willför SM, Pietarinen SP, Peltonen-Sainio P and Reunanen MHT (2007) Occurrence of ‘mammalian’ lignans in plant and water sources. *Planta* 226, 639–646.

Springob K and Kutchan T M (2009) Introduction to the different classes of natural products. In: Osbourn K and Lanzotti V (eds) *Plant-derived Natural Products: Synthesis, function And Applications*, Springer Science Business Media, LLC, New York, pp. 3-50.

Umezawa T (2003) Diversity in lignan biosynthesis. *Phytochem Rev* 2, 371–390.

Walton NJ, Mayer MJ and Narbad A (2003) Molecules of interest. Vanillin. *Phytochemistry* 63, 505–515.

Westcott ND and Muir AD (2003) Flax seed lignan in disease prevention and health promotion. *Phytochem Rev* 2, 401–417.

إستخلاص العينات النباتية

Extraction of plant samples

1. مقدمة

الكثير من الإهتمام منصب فى هذه الأونة على دراسة كيمياء وفاعلية المركبات الطبيعية النباتية كمصدر متجدد للأدوية والمبيدات والمكملات الغذائية. عملية الإستخلاص للعينات النباتية هى الخطوة الأولى والتحدى الأول نحو عزل والتعرف ودراسة كيمياء والفعل البيولوجى لهذه المركبات الهامة. عملية الإستخلاص هى تحويل العينات أو المواد النباتية إلى صورة مستخلص يكون مناسب لعمليات التحليل الكيمياءى والإختبارات البيولوجية وعمليات العزل والتنقية الكروماتوجرافية. لكن نجاح عملية الإستخلاص للعينات النباتية بواسطة المذيبات يحتاج إلى الكثير من الإهتمام فى إختيار العينة النباتية وطريقة إعداد العينة النباتية وكذلك البحث فى المراجع العلمية للتعرف على الطريقة المناسبة لإستخلاص كل قسم من المركبات الطبيعية وكذلك الطريقة المناسبة لنوع النبات تحت الدراسة. لذا من المهم جداً أثناء عملية الإستخلاص التقليل على قدر الإمكان من المركبات الأخرى التى تصاحب المركبات المستهدفة من عملية الإستخلاص وكذا تجنب تلوث المستخلص من أدوات الإستخلاص أو المذيب أو القائم بالإستخلاص. ومن المهم أيضا أن لا يحدث تحطم أو تكسير للمركبات المراد عزلها وعدم تكون مركبات أخرى نتيجة لطريقة وظروف الإستخلاص. فى هذا الباب سوف نتعرض بالتفصيل لطرق إختيار النباتات المراد دراسة كيميائيا وفعاليتها البيولوجية وكذلك كيفية الحصول على العينات النباتية وطرق التعامل مع العينات أثناء النقل والإعداد والتجهيز للإستخلاص.

كما سوف يتم التعرض لطرق الإستخلاص المختلفة للعينات النباتية وعيوب ومميزات ومحددات كل طريقة من هذه الطرق، كما سوف يتم التعرض لبعض الجواهر التي تستخدم للكشف عن وجود بعض أقسام المركبات الطبيعية داخل المستخلصات النباتية.

2. إختيار النبات أو العينة النباتية Plant selection

اكتشاف النبات الذى سوف يتم فصل المركبات الطبيعية الفعالة منه تعتبر نقطة البداية للبحث عن المركبات الفعالة بيولوجياً. وبصفة عامة يوجد ثلاث طرق للكشف عن وإختيار النبات محل الدراسة وهى الطب الشعبى Folk medicine و ملاحظات العلماء والباحثين للعلاقات والتداخلات بين النباتات والكائنات الحية الأخرى فى البيئة المحيطة والطريقة الثالثة هى دراسة تأثير عدد كبير من النباتات على مرض معين أو ممرض معين أو كائن معين. ومن الجدير بالذكر أن نعرف أنه من الناحية النظرية أن أى نبات أو جزء نباتى تم تجميعه عشوائياً يمكن فحصه لمعرفة المركبات الطبيعية الفعالة الموجودة به، لكن من الأفضل استخدام الطريقة الممنهجة أو المنهجية فى عملية الإختيار والعزل والتعرف من استخدام الطريقة العشوائية. وعليه فإنه يمكن إختيار النبات بناءً على بعض المعلومات المتاحة عن الاستخدامات الطبية للنبات فى الطب التقليدى أو ما يعرف بالطب الشعبى، حيث أن مستخلصات النباتات ذات الاستخدام فى العلاج فى الطب الشعبى فى الغالب تحتوى على مركبات طبيعية ذات فاعلية بيولوجية مميزة. فى المقابل يمكن إختيار النبات معتمداً على الوضع التقسيمى له حيث وجد أن هناك علاقة بين الوضع التقسيمى للنباتات والمركبات البيولوجية الفعالة الموجودة بها فمن الشائع فى كيمياء النبات أن نجد أن أفراد العائلة النباتية الواحدة تحتوى على مركبات كيميائية متشابهة وهذا يكون أوضح فى نباتات الجنس الواحد. فإذا ما كانت

عائلة النبات تحت الدراسة معروف أنها تحتوى مجموعة معينة من المركبات الثانوية فإنه يتوقع أن يحتوى هذا النبات نفس هذه المجموعة من المركبات لكن طبعاً ليس بالضرورة نفس هذه المركبات. أما الطريقة الأخرى لإختيار النبات أو النباتات للدراسة هو الملاحظات التى يدونها العلماء للعلاقة بين النباتات وبعضها البعض فمثلاً نجد أن بعض النباتات لا تنمو بجوارها نباتات أخرى وهذا دليل على أن هذه النباتات تحتوى مركبات تمنع نمو وإنبات النباتات الأخرى أى بها مركبات لها تأثير كمبيدات حشائش وكذلك إصابة وعدم إصابة النباتات ببعض الآفات سواء كانت حشرية أو فطرية أو غيرها دليل على وجود مركبات ثانوية لها فعل بيولوجى وقائى فى هذه النباتات. أما الطريقة الثالثة التى تساعد على إختيار النبات للدراسة هى إختبار الفاعلية البيولوجية لعدد كبير من النباتات من عائلة نباتية معينة أو فى إقليم معين أو فى منطقة محددة ضد مرض معين أو كائن ممرض معين ثم بعض ذلك إختيار أفضل النباتات تأثيراً أو أفضل النباتات فاعلية ثم البدء فى دراستها بالتفصيل. كما أنه يمكن إختيار النبات تحت محل الدراسة بناءً على طريقة أو أكثر من الطرق السابقة. ومن المهم جداً فى الإختيار للنبات الإعتماد على المعلومات المتاحة فى المراجع العلمية Literature databases حيث تعطى فكرة عن الدراسات السابقة عن هذا النبات ومستخلصاته والمركبات المعزولة منه وطرق الإستخلاص.

3. تجميع والتعرف على العينات النباتية

Collection and indemnification of plant samples

من الممكن تجميع النبات كاملاً أو أى جزء من النبات ويعتمد ذلك على مكان تواجد المركبات المراد عزلها إذا ما كانت معروفة وعليه فيمكن تجميع الأجزاء الخضرية أو أجزاء من المجموع الخضرى كالأوراق والسوق والأزهار

والثمار والبذور وقلف الساق وغيرها كل على حدة كما يمكن أيضا تجميع المجموع الجذرى على حدة وما يشمله من جذور أو ريزومات أو كورمات. بغض النظر عن الجزء النباتى التى يتم تجميعه فإنه يجب تجميع النباتات السليمة أو غير المريضة والخالية من الإصابة بالفطريات والبكتيريا والفيروسات حيث أن الإصابة بهذه الكائنات الحية الدقيقة تسبب تغيير فى كيمياء المركبات الموجودة بالعينة النباتية ، كما يمكن أن تتأثر العينة النباتية ببعض العوامل الأخرى مثل عمر النبات والظروف البيئية المحيطة مثل الحرارة وسقوط الأمطار وطول النهار والليل وخصائص التربة وخطوط العرض وعليه فمن الضرورى أخذ هذه العوامل فى الاعتبار عند إعادة تجميع العينات مرة أخرى حتى يمكن الحصول على نتائج يمكن تكرارها فى نوعية وكمية المركبات الطبيعية المعزولة. ومن الأهمية بمكان التعرف على النبات بطريقة علمية صحيحة وبدون خطأ وعليه يجب الإستعانة بباحث أو متخصص فى علم تقسيم النبات يساعد فى التعرف على النبات محل الدراسة، حيث يقوم بالتعرف على تقسيم النبات من حيث الرتبة والعائلة والاسم العلمى للنبات. كل المعلومات المتعلقة بالعينة النباتية المجمعة يجب أن تسجل مثل اسم النبات والجزء المجمع ومكان التجميع ووقت التجميع وتاريخ التجميع. كل هذه المعلومات توضع مع جزء من العينة المجمعة voucher وتوضع فى معشبة Herbarium للرجوع إليها وقت الحاجة.

4. تجفيف وطحن العينات النباتية Drying and grinding

إذا كان النبات معروف أنه يحتوى على مركبات متطايرة أو غير ثابتة على درجة الحرارة العالية ففى هذه الحالة يفضل أن تحفظ العينة مجمدة بمجرد تجميعها على قدر الإمكان ولكن فى العينات العادية فإنه بمجرد وصول العينات إلى المعمل يجب أن تغسل ويمكن غسلها بفرشاة بلطف للتخلص من

الأثرية وأى شوائب أخرى عالقة بالعينة. يمكن أن تحفظ العينات المجمدة على حرارة -20°م أو تحفظ مجفدة ويمكن طحنها مع النيتروجين السائل وتستخلص بعد ذلك مباشرة، أو أنها تخزن فى الفريزر لمنع أى تغير فى التركيب الكيميائى للعينة. بصفة عامة عادة ما تترك العينات للجفاف فى صوانى خاصة على حرارة الغرفة مع وجود تهوية جيدة. الظروف الجافة هامة جداً لمنع نمو الميكروبات على العينات النباتية حيث أن ذلك يسبب تغيير فى كيمياء العينة النباتية وكذلك تحطم لبعض المركبات الفعالة. ويجب أن تقطع الأجزاء النباتية إلى قطع صغيرة وتوزع بطريقة منتظمة لضمان تجانس جفاف العينة النباتية. الوقاية من أشعة الشمس المباشرة هامة جداً لتقليل التفاعلات الكيميائية والتي يمكن أن تسببها الأشعة فوق البنفسجية. وللإسراع من عملية التجفيف خاصة فى البلاد ذات نسبة الرطوبة العالية فيمكن أن تجفف العينات فى الأفران على درجات حرارة أقل من 30°م، وهذا يمكن أن يقلل من عمليات التحلل بواسطة الإنزيمات اذا ما تم الاحتفاظ بنسبة من الرطوبة فى العينات لمدة طويلة. العينات النباتية المجففة يجب أن توضع فى عبوات أو أكياس محكمة الغلق وفى أماكن جافة وباردة. التخزين لفترات طويلة غير مرغوب فيه لأنه فى بعض الأحيان يحدث تحطم للمركبات الطبيعية فى العينة النباتية.

عمليات طحن العينات النباتية هامة جداً حيث تهدف إلى تحسين كفاءة عملية الاستخلاص بزيادة مساحة سطح العينة المعرضة للمذيب وتجعل العينة أكثر تجانساً وتسهل إختراق المذيبات إلى داخل الخلايا النباتية. عمليات الطحن الميكانيكى تجرى باستخدام المطاحن المختلفة، لكن هناك بعض العينات التى تسبب بعض المشكلات أثناء الطحن مثل البذور والثمار التى تحتوى نسبة عالية من الدهون والزيوت حيث أنها تغلق غرايبيل الماكينات ، كما أنه أحياناً ترتفع درجة الحرارة والتى ربما تسبب تحطم لبعض المركبات غير الثابتة حرارياً.

5. الاستخلاص Extraction

يوجد عدد من الطرق تستخدم فيها المذيبات العضوية أو الماء لإستخلاص العينات النباتية وتعتمد فكرة الإستخلاص بالمذيبات على الإستخلاص السائل- السائل أو إستخلاص الصلب - السائل. وفي حالة الإستخلاص الصلب - السائل توضع العينة النباتية في ملامسة المذيب وتحدث عملية ديناميكية تكون أول خطوة فيها إنتشار المذيب داخل الخلية النباتية ثم بعد ذلك يذيب المواد الفعالة ثم بعد ذلك ينتشر خارج الخلية حاملة المواد الفعالة المراد إستخلاصها. وبصفة عامة يمكن تسهيل عملية الإستخلاص بطحن العينة النباتية جيداً حيث أنه يمكن أن يكسر بعض الخلايا، وتعتمد فكرة الإستخلاص بصفة عامة على قوة الإذابة للمذيب للمركبات المراد إستخلاصها، وعليه تزداد قوة الإستخلاص بارتفاع الحرارة لزيادة الذوبان وعند تبخير المذيب نحصل على المستخلص الخام crude extract . وطريقة الإستخلاص المناسبة يجب أن تتوفر فيها الشروط التالية:

- (1) شاملة أو مستنزفة أى تستخلص أكبر كمية ممكنة من المواد الفعالة المراد إستخلاصها، (2) سريعة، (3) بسيطة، (4) قابلة للتكرار.

وإختيار طريقة الإستخلاص المناسبة يتوقف على طبيعة العمل المراد إنجازه وإذا ما كانت المركبات المراد إستخلاصها معروفة أو غير معروفة. ففي حالة أن النبات تحت الدراسة يتم إستخلاصه لأول مرة وهناك نقص في المعلومات المتاحة عن المركبات الموجودة به، ففي هذه الحالة فإن إختيار طريقة الإستخلاص يرجع إلى الباحث نفسه، لكن الإختيار سوف يحكمه طبيعة وكمية المادة المراد إستخلاصها.

وإختيار المذيب المستخدم في الإستخلاص من الأمور الهامة جداً التي تتوقف عليها كفاءة عملية الإستخلاص، لذلك يجب أن تتوفر في المذيب المستخدم في الإستخلاص بعض المواصفات مثل:

- 1- القدرة على إستخلاص المركبات المطلوبة.
- 2- النشاط الكيميائي المنخفض low reactivity.
- 3- السمية المنخفضة.
- 4- غير قابل للإشتعال أو ليس شديد الإشتعال low flammability.
- 5- غير قابل للإنفجار.
- 6- غير مكلف نسبياً.
- 7- يمكن إعادة استخدامه بسهولة بعد الإستخلاص والتبخير.
- 8- عالي النقاوة.

والمذيبات التي تستخدم بكثرة في إستخلاص العينات النباتية هي الهيدروكربونات الإليفاتية والهيدروكربونات الكلورة والإسترات والكحولات منخفضة الوزن الجزيئي. ومن أهم الخصائص التي تحكم إختيار المذيب هي درجة قطبية المذيب وعادة ما تقسم المذيبات إلى مذيبات قطبية polar solvents ومذيبات غير قطبية non-polar solvents . جدول 1-7 يوضح بعض الخصائص الهامة للمذيبات العضوية المستخدمة في إستخلاص العينات النباتية. ويوجد عدد من طرق الاستخلاص تستخدم في استخلاص العينات النباتية سوف نتكلم عنها بالتفصيل في هذا الباب.

جدول 7-1. الخصائص الطبيعية للمذيبات العضوية التي تستخدم في إستخلاص العينات النباتية.

المذيب	معامل القطبية	نقطة الغليان °م	اللزوجة (مللى بسكال/الثانية)	الذوبان الماء % (حجم/حجم)	فى
الهكسان العادى	صفر	69	0.33	0.001	
الدايكلوروميثان	3.1	41	0.44	1.6	
البيوتانول العادى	3.9	118	2.98	7.81	
الإيزوبيوتانول	3.9	82	2.3	100	
البروبانول العادى	4.0	92	2.27	100	
الكلوروفورم	4.1	61	0.57	0.815	
الإيثايل أسيتيت	4.4	77	0.45	8.7	
الأسيتون	5.1	56	0.32	100	
الميثانول	5.1	65	0.6	100	
الإيثانول	5.2	78	1.2	100	
الماء	9.0	100	1	100	

أ. النقع مع المذيب Maceration

هذه الطريقة بسيطة لكن ما زالت واسعة الاستخدام وتشمل هذه الطريقة على وضع العينة النباتية المطحونة أو المقطعة صغيراً مع المذيب المناسب بالنسبة المناسبة فى إناء محكم الغلق يفضل أن يكون معتماً على درجة حرارة الغرفة مع التقليب المتقطع أو المستمر والذي يزيد من سرعة عملية الإستخلاص أو حتى بدون تقليب لمدة تتراوح من عدة ساعات إلى عدة أسابيع . عملية الإستخلاص تنتهى عندما يحدث توازن equilibrium بين تركيز المركبات أو المكونات فى المستخلص والعينة النباتية. وبعد عملية

الإستخلاص تزال المادة النباتية وذلك بفصلها بالترشيح أو عمليات الطرد المركزى إذا ما كانت العينة النباتية شديدة النعومة. وللتأكد من إكمال عملية الإستخلاص فإنه من الشائع تغيير المذيب ووضع مذيب جديد على العينة النباتية ويمكن أن يكرر ذلك أكثر من مرة على أن تجمع كل المستخلصات سوياً قبل عملية التركيز أو تبخير المذيب. ومن العيوب الرئيسية لهذه الطريقة أنها تستغرق وقت طویل من عدة ساعات إلى عدة أسابيع. كما تستهلك هذه الطريقة كميات كبيرة من المذيبات وقد تسبب فى فقد بعض المركبات المراد إستخلاصها، وكذلك فقد فى جزء من العينة النباتية، بالإضافة إلى أن هناك بعض المركبات التى لا يمكن إستخلاصها بهذه الطريقة أى على درجة حرارة الغرفة نظراً لذوبانها المنخفض فى المذيبات على حرارة الغرفة. وعلى الجانب الآخر فهذه الطريقة مناسبة جداً فى إستخلاص العينات النباتية التى تحتوى على مركبات غير ثابتة حرارياً. وهذه الطريقة تستخدم بكفاءة فى إستخلاص العديد من أقسام المركبات الطبيعية مثل التربينات والجليكوسيدات والفلافونويدات وغيرها.

ب. الإستخلاص بمساعدة الموجات فوق الصوتية

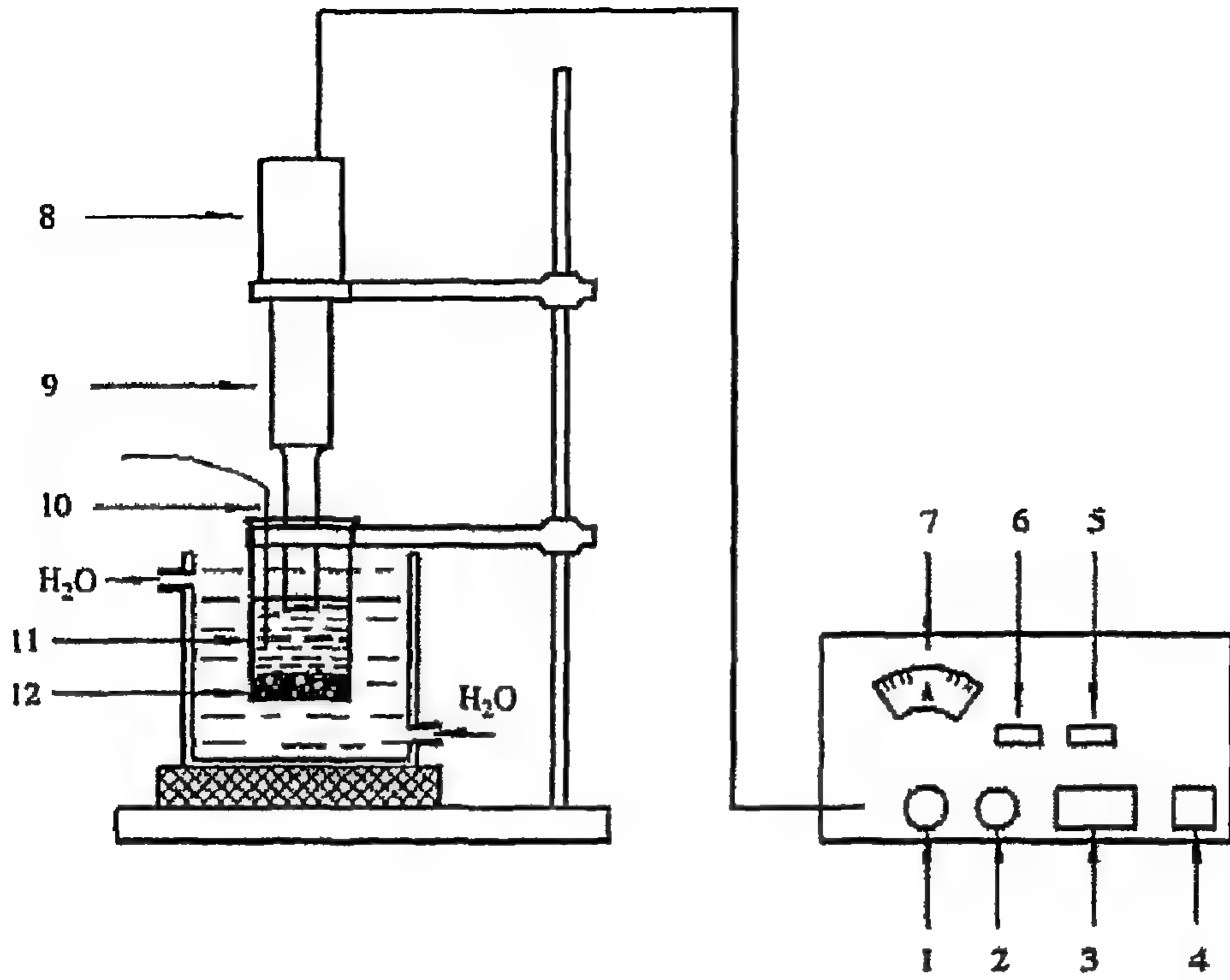
Ultrasound-assisted solvent extraction

تعتبر هذه الطريقة هى إستخلاص بطريقة النقع المعدل حيث يتم إسرار عملية الإستخلاص باستخدام الموجات فوق الصوتية ultrasound أى باستخدام نبضات عالية التردد تصل إلى 20 كيلو هرتز (شكل 7-1). حيث توضع العينة النباتية فى وعاء محكم الغلق وتوضع فى حمام موجات فوق صوتية ويتم تشغيل الحمام فتتولد قوة ميكانيكية على الخلايا مما يزيد من الذوبان للمركبات المراد عزلها وتحسن من كفاءة الإستخلاص والكمية المستخلصة. كفاءة الإستخلاص فى هذه الطريقة تتوقف على شدة النبضات

ومدة التعرض للنبضات ودرجة الحرارة. هذه الطريقة من النادر استخدامها في إستخلاص الكميات الكبيرة وعادة ما تستخدم في الإستخلاص الأولي أو المبدئي لكميات صغيرة من المبادء النباتية. وعادة ما تستخدم لتسهيل إستخلاص المركبات الداخلية للخلايا في مزارع الأنسجة.

جـ. الترشيح percolation

في هذه الطريقة يتم نقع مسحوق النبات في المرشح percolator (شكل 2-7) مع كمية مناسبة من المذيب والمرشح عبارة عن أسطوانة أو وعاء مخروطي به صنبور من أسفل كما يوجد فلتر في أسفل المرشح. بعد ذلك يتم وضع كميات إضافية من المذيب على قمة المرشح على المادة النباتية ويتم فتح الصنبور فتحه مناسبة يسمح بها المذيب بالتصرف البطيء في صورة قطرات. وفي هذه الحالة لا يحتاج إلى عملية ترشيح للمستخلص حيث أن الوحدة مزودة بمصفاة أو فلتر. وكما في حالة النقع فإن هذه الطريقة تسمح بالإستخلاص المتتابع وذلك بإعادة ملء الوحدة أكثر من مرة بالمذيب ويتم تجميع دفعات من المذيب في نهاية الإستخلاص للتركيز. وللتأكد من تمام عملية الإستخلاص يتم أخذ المذيب الخارج من المرشح ويختبر وجود المركبات المراد إستخلاصها باستخدام الكواشف المتخصصة. هناك عدد من الملاحظات يجب أن تؤخذ في الاعتبار عند الإستخلاص بهذه الطريقة مثل درجة نوعية مسحوق النبات حيث أنها تؤثر على كفاءة الإستخلاص، وفي حالة المسحوق شديد النعومة خاصة العينات المحتوية على الراتنجات وبعض العينات التي تزيد في الحجم بإضافة المذيب يمكن أن تغلق وحدة الإستخلاص. بالإضافة إلى أنه إذا لم توزع العينة النباتية توزيعاً متجانساً في وعاء جهاز الإستخلاص فإن المذيب ربما لا يصل إلى كل العينة النباتية وعليه تكون عملية الإستخلاص غير تامة. كل من مدة تعرض العينة للمذيب ودرجة حرارة المذيب



7. مؤشر التيار الكهربى

8. محول الموجات فوق الصوتية

9. عمود الموجات فوق الصوتية

10. مقياس درجة الحرارة

11. المذيب

12. العينة النباتية

1. مفتاح التحكم فى المدى

2. مفتاح التحكم فى التردد

3. مفتاح ضبط الوقت

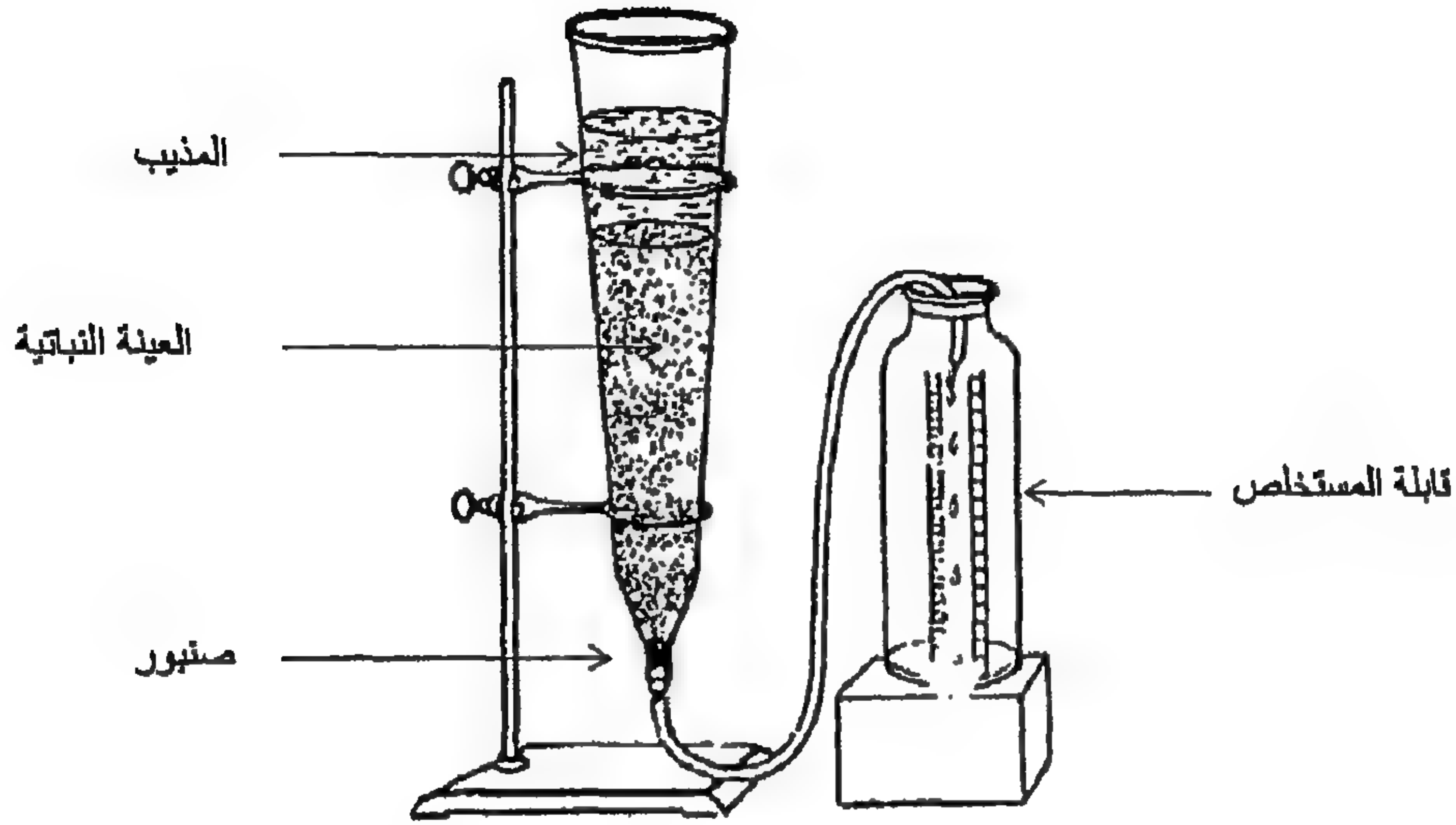
4. مفتاح التيار الكهربى

5. مفتاح الغلق والفتح

6. مفتاح الإيقاف

شكل 1-7. رسم توضيحي لجهاز الإستخلاص بالموجات فوق الصوتية.

تؤثر على كفاءة الإستخلاص، حيث أن الحرارة العالية تزيد من كفاءة الإستخلاص لكن ربما تسبب تحطم بعض المركبات فى العينة. ومن العيوب الأخرى لهذه الطريقة استخدام كميات كبيرة من المذيبات وكذلك تستغرق وقتاً طويلاً.



شكل 2-7. شكل مبسط للمرشح percolator يمكن تجميعه من الأدوات الزجاجية الموجودة بالمعمل.

٥٠٤ الإستخلاص بجهاز سوكسلت Soxhlet extraction

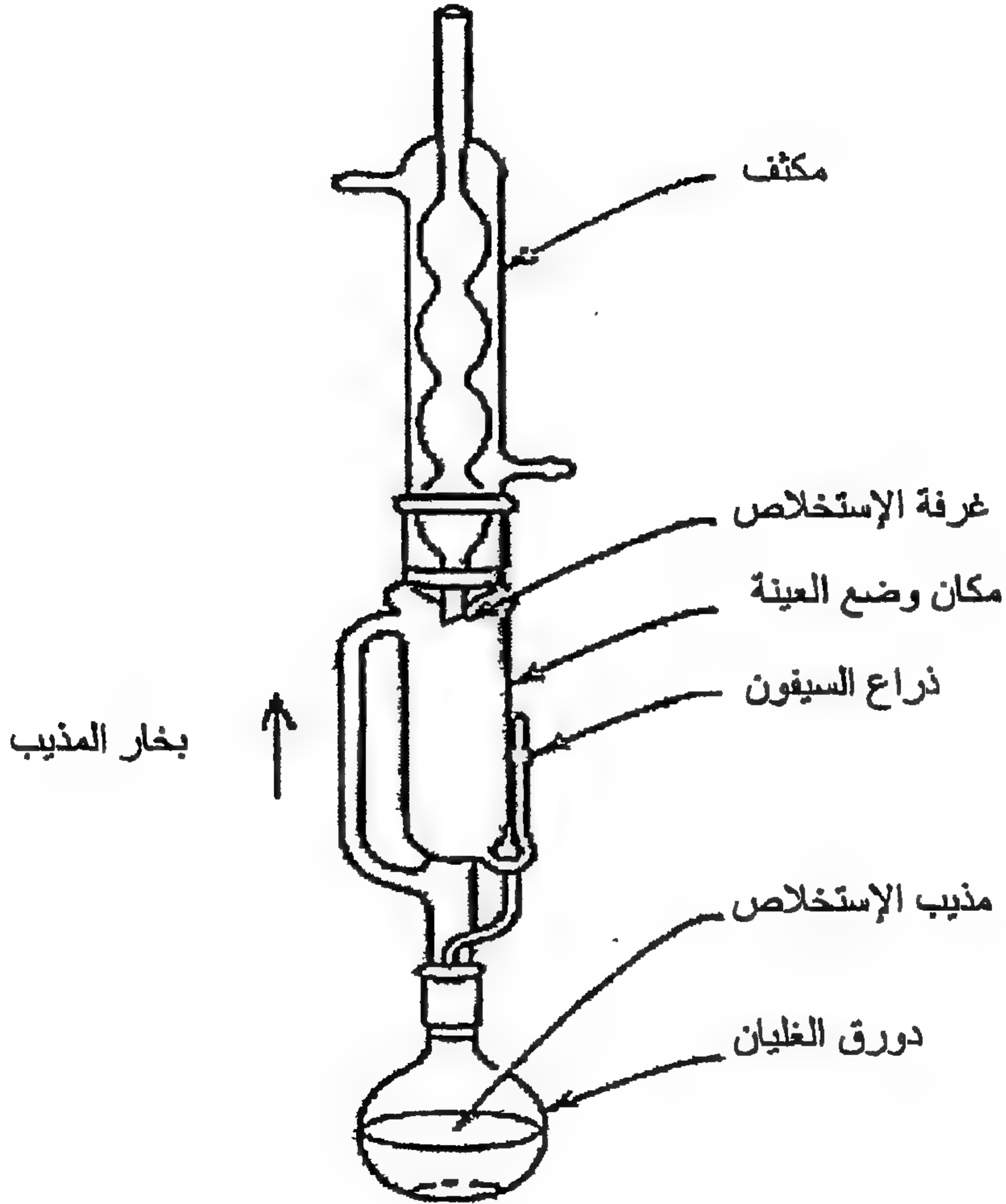
جهاز سوكسلت (شكل 3-7) يستخدم على نطاق واسع فى إستخلاص العينات النباتية حيث أنه طريقة ملائمة لعزل المركبات الطبيعية. هذه الطريقة تصلح للإستخلاص المبدئى للعينات الصغيرة وكذلك لإستخلاص العينات كبيرة الحجم. حيث تعبأ العينة النباتية فى غلاف ورقى خاص أو فى ورق الترشيح أو فى قطع من القماش الخالى من الأصباغ وتوضع فى غرفة الإستخلاص بجهاز سوكسلت والتي تقع فوق دورق التجميع وأسفل المكثف العاكس. يتم وضع المذيب المناسب فى الدورق ويتم التسخين أما على حمام مائى أو سخان

كهربائي بعيداً عن اللهب المباشر في وجود المكثف العاكس. وعند تبخير المذيب يحدث له تكثيف وينزل على العينة وعند ملئ غرفة الجهاز بالمذيب فإن المذيب ينزل إلى الدورق دفعة واحدة ومع المركبات المستخلصة وتكرر هذه العملية خلال مدة الإستخلاص. ومن أهم مميزات هذه الطريقة أنها مستمرة وفي كل مرة يتكثف المذيب وينزل على العينة كأنه مذيب جديد وهذا يجعل هذه العملية سريعة حيث يحدث الإستخلاص في وقت أقل وتستخدم كمية أقل من المذيب بالمقارنة بطرق النقع أو الترشيح. لكن أهم عيوب هذه الطريقة أن عملية الإستخلاص تتم بالتسخين المستمر على درجة حرارة غليان المذيب ، هذا يمكن أن يضر أو يحطم المركبات غير الثابتة حرارياً ويمكن أن تكون بعض المركبات الأخرى غير الموجودة بالعينة أو ما تسمى artifacts.

هـ. الإستخلاص تحت ضغط عالي **pressurized solvent extraction**

هذه الطريقة أيضاً تسمى الإستخلاص السريع **accelerated extraction** وفيها يتم استخدام درجة حرارة عالية عن تلك التي تستخدم في الطرق الأخرى وكذلك يستخدم ضغط عالي حتى تجعل المذيب في صورة سائلة على درجات الحرارة العالية. هذه الطريقة تكون مناسبة للإستخلاص السريع والمبدئي لعدد من العينات. حيث يتم وضع العينة النباتية المطحونة في وعاء الإستخلاص والموجود داخل فرن ثم يتم ضخ المذيب من مستودع المذيب حتى يتم ملئ وعاء العينة بالمذيب ويتم بعد ذلك تسخين العينة ويطبق عليها الضغط بطريقة مبرمجة لفترة زمنية معينة وبعد تمام الإستخلاص يتم دفع المذيب بواسطة تيار من النيتروجين فيخرج المستخلص ويجمع في وعاء خاص به كما هو موضح في شكل 4-7. كما يمكن استخدام كمية إضافية من المذيب لغسل مكان وضع العينة ولإستخلاص وإذابة بعض المركبات الباقية في العينة النباتية. الحرارة العالية والضغط العالي تزيد من إختراق المذيب داخل

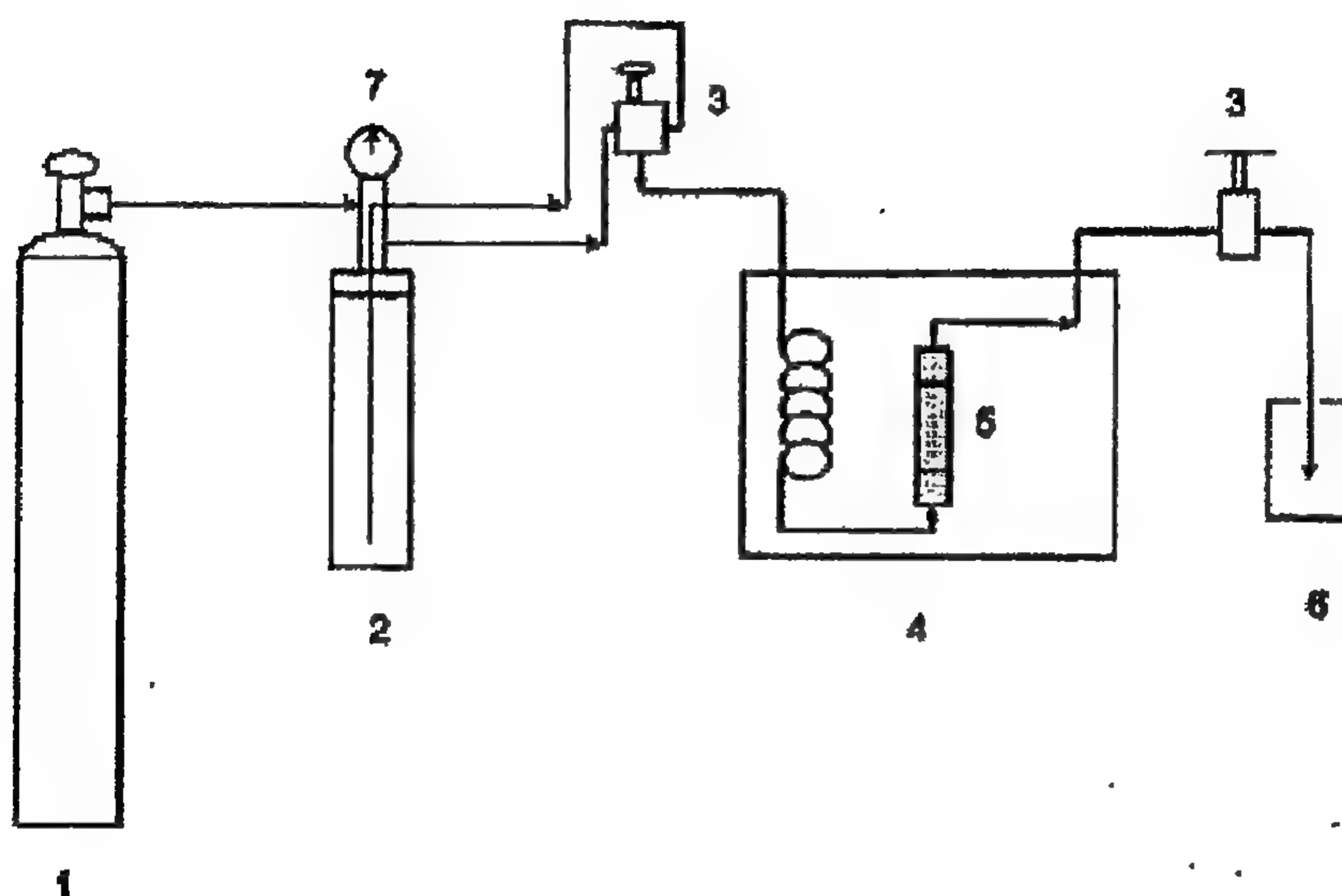
العينة النباتية وتحسن من قوة الإذابة للمذيب ما يحسن من سرعة الإستخلاص وكفاءة الإستخلاص وكمية المستخلص الناتج. بالإضافة إلى أنها تستهلك كمية قليلة من المذيبات، لذا فهي إقتصادية وأقل تلوثاً للبيئة من الطرق التقليدية.



شكل 7-3. شكل يوضح جهاز سوكلت Soxhlet الذي يستخدم في الإستخلاص المستمر.

وتمتاز هذه الطريقة بأن العينة يمكن أن تجفف تماماً بعد الإستخلاص وأنه يمكن إعادة الإستخلاص باستخدام نفس المذيب أو مذيبات أخرى مختلفة

فى القطبية أو متزايدة فى القطبية أو متدرجة فى القطبية. كما تمتاز هذه الطريقة بأنها يمكن إجراؤها بطريقة مبرمجة مما يعطى نتائج يمكن تكرارها reproducible. بالرغم من أن هناك بعض العوامل المتغيرة مثل درجة الحرارة المثلى للإستخلاص ومدة الإستخلاص والمذيب المناسب والتي يجب معرفتها وتقديرها لكل نبات أو كل عينة.



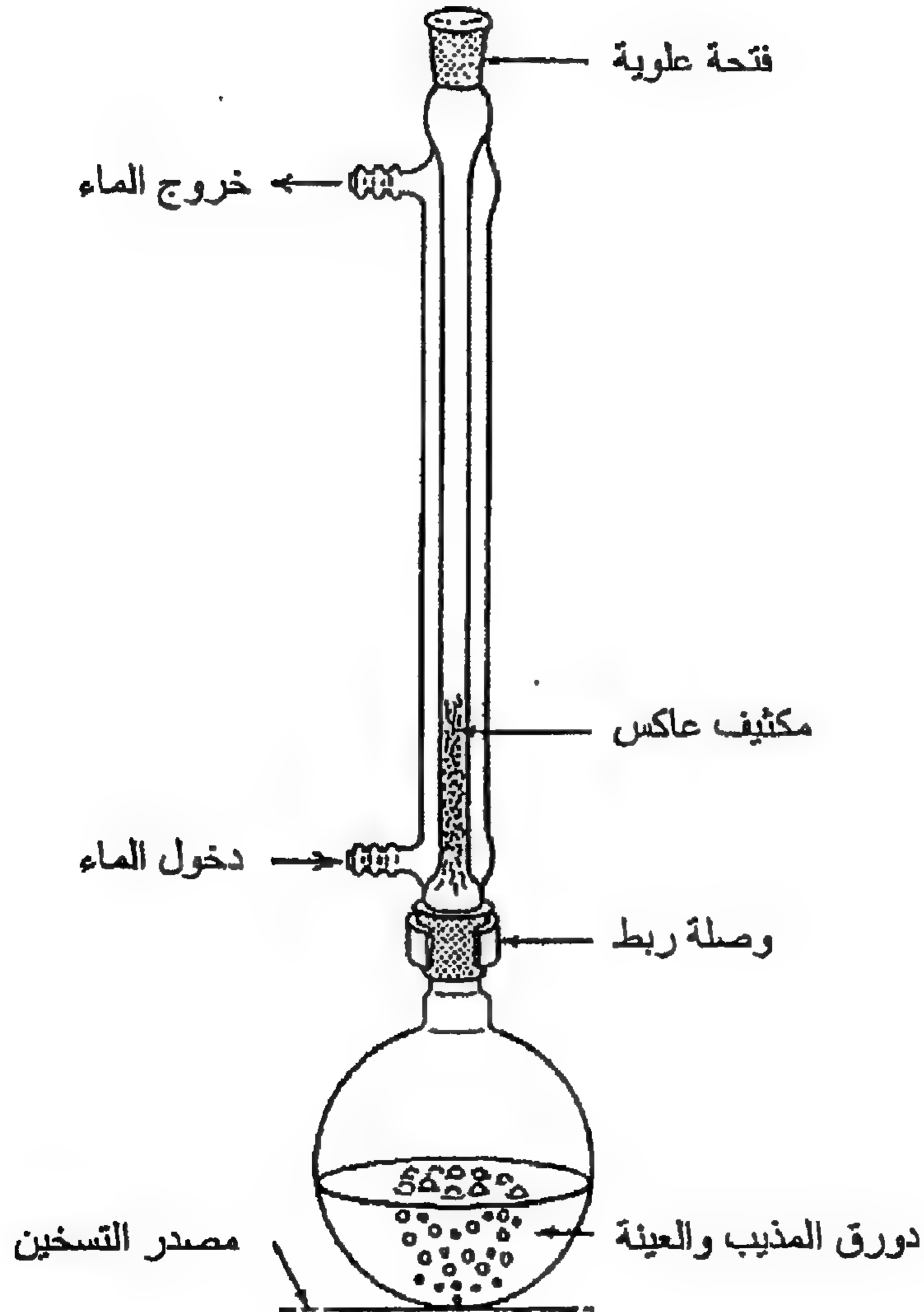
1- أسطوانة نيتروجين ، 2- وحدة الضغط ، 3- صمامات ، 4- فرن ، 5- وحدة الإستخلاص والفلتر ، 6- وعاء تجميع المستخلص ، 7- مقياس الضغط.

شكل 4-7. رسم توضيحي لوحدة الإستخلاص تحت ضغط عالى.

و. الإستخلاص تحت المكثف الراجع Extraction under reflux

فى هذه الطريقة توضع العينة النباتية فى دورق دائرى القاعدة ويتم غمر العينة بالمذيب ويوضع مكثف عاكس على الدورق ويتم تسخين المذيب حتى يصل إلى درجة الغليان ويحدث تبخر للمذيب ثم يتكثف المذيب مرة أخرى إلى

الدورق وتستمر هذه العملية لفترة زمنية محددة. لكن العيب الرئيسى لهذه الطريقة هو أن المركبات غير الثابتة حرارياً ربما تتعرض للتحطم بالحرارة العالية المستخدمة. لكن هذه الطريقة مهمة لإستخلاص بعض أقسام المركبات الطبيعية مثل القلويدات.

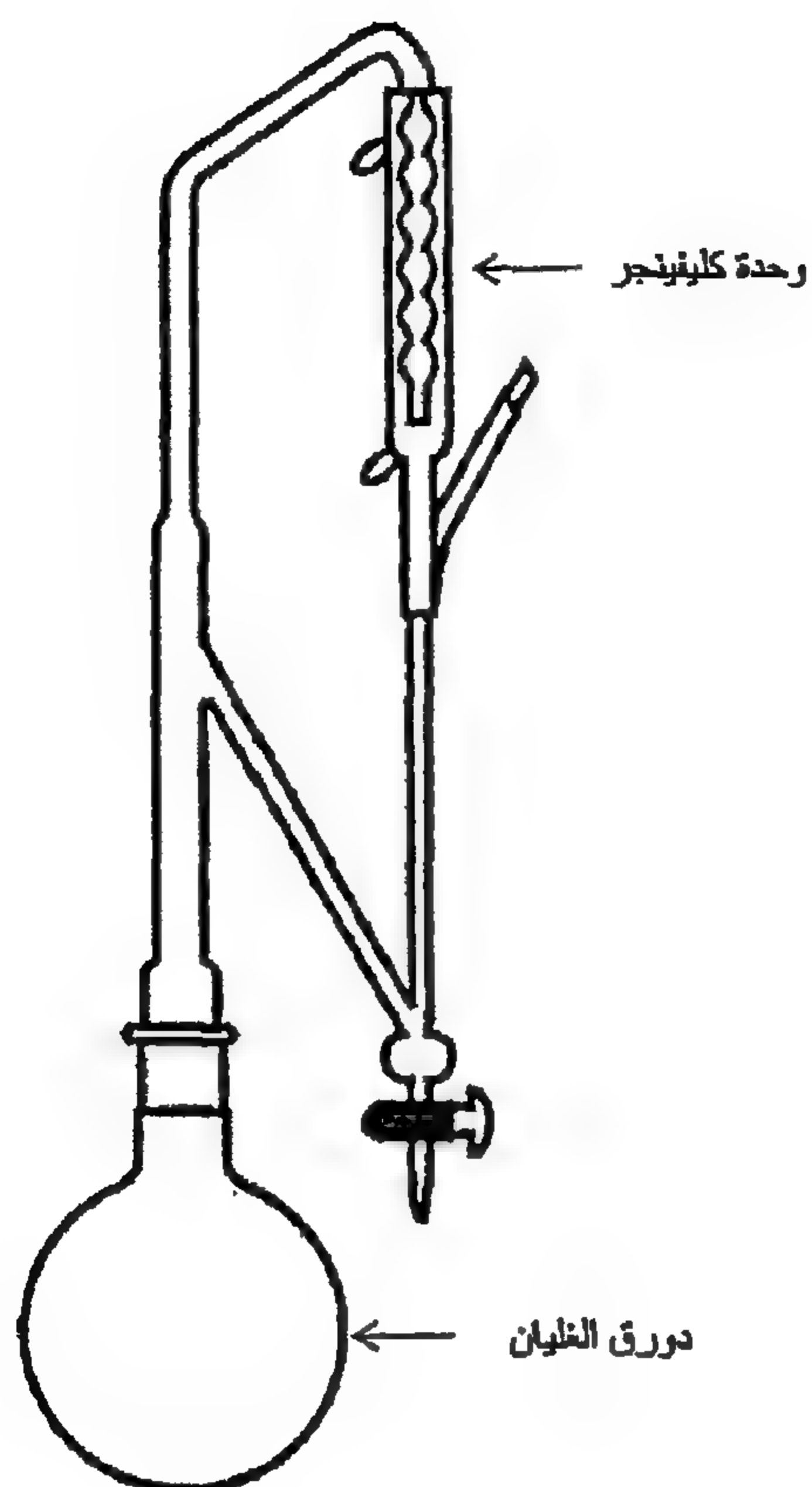


شكل 5-7. وحدة الإستخلاص تحت المكثف العاكس.

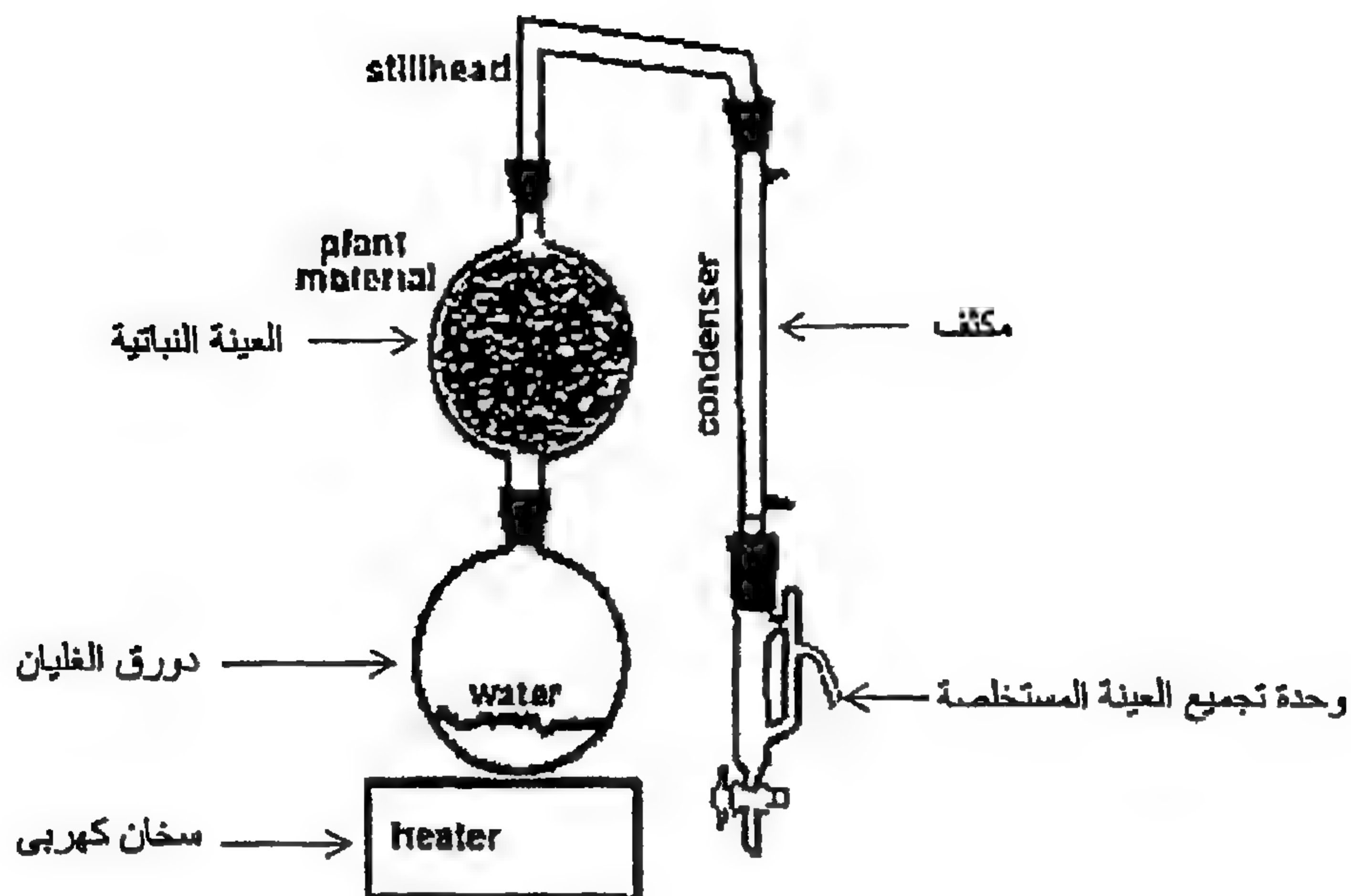
ز. الإستخلاص بالتقطير Distillation

يوجد نوعين من التقطير تستخدم في إستخلاص المركبات الطبيعية المتطايرة أو الزيوت الطيارة من العينات النباتية هما التقطير المائي hydrodistillation والتقطير بالبخار steam distillation . في النوع الأول يتم وضع العينة النباتية سواء كانت طارحة أو شبه جافة أو جافة في الماء المقطر في ورق الغليان ويوصل الدورق بوحدة التكثيف وأحيانا تسمى جهاز كليفينجر Clevenger apparatus (شكل 7-6). وعند تسخين الماء إلى درجة الغليان فإن المواد المتطايرة والماء يتبخرا ثم يحدث لهما تكثيف في وحدة التكثيف وبعد ذلك يتم الحصول على المواد المتطايرة والذي يتجمع فوق الماء في الأنبوبة المدرجة المتصلة بمكثف الوحدة أما الماء فيعود مرة ثانية إلى ورق الغليان المحتوي على العينة النباتية. وتستمر هذه العملية لفترة زمنية قد تكون ساعتين أو ثلاث ساعات.

الطريقة الثانية لإستخلاص المركبات النباتية المتطايرة أو الزيوت الطيارة هي استخدام التقطير بالبخار كما هو موضح في شكل 7-7، وفيها يمرر بخار الماء فقط على العينة النباتية. حيث يقوم بخار الماء بإستخلاص المواد المتطايرة وحملها إلى وحدة التكثيف ويتم تجميع المواد المتطايرة كما سبق. الظروف المثلى لعملية الإستخلاص وزمن الإستخلاص يجب أن يتم معرفتها وتقديرها تبعاً لطبيعة العينة النباتية، وتستخدم هاتين الطريقتين بكثرة في إستخلاص الزيوت الطيارة من النباتات الطبية والعطرية. ومن عيوب هذه الطريقة إنه ربما يحدث تحطم لبعض المركبات الطيارة المراد عزلها وخاصة غير الثابتة حرارياً.



شكل 6. وحدة كليفينجر Clevenger unit لإستخلاص المواد النباتية المتطايرة.

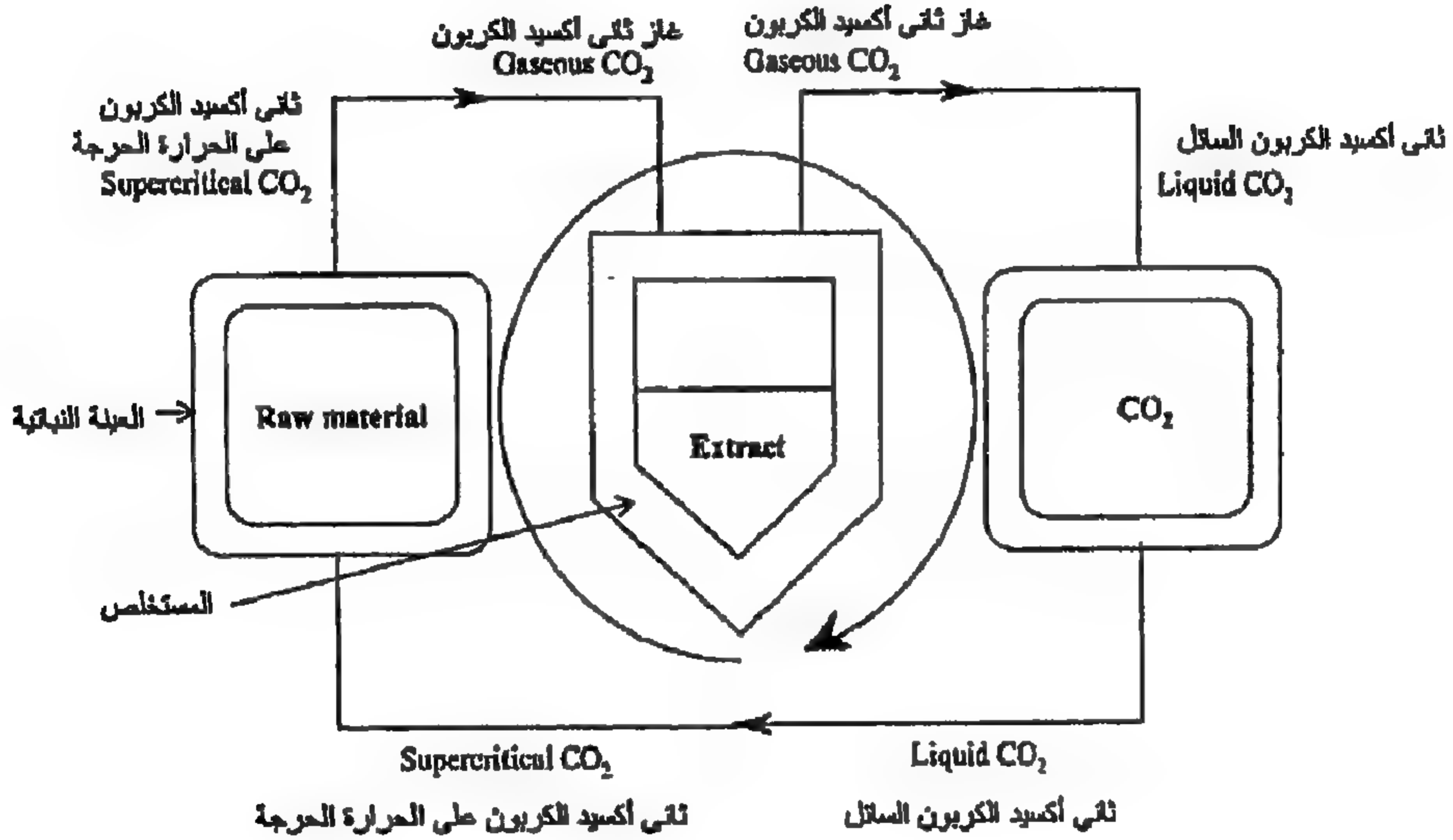


شكل 7-7. وحدة التقطير البخارى لإستخلاص المواد النباتية المتطايرة أو الزيوت الطيارة.

جـ. الإستخلاص بالسائل فوق الحرج Supercritical fluid extraction (SCF)

بالرغم من أن هذه الطريقة ما زالت فى مرحلة التطوير، إلا أن هذه الطريقة لها عدد من المميزات بالمقارنة بالطرق التقليدية خاصة عندما يكون نوع المركبات المراد إستخلاصها معروفة. هذه الطريقة مناسبة لعزل المركبات غير الثابتة كيميائياً وحرارياً. قوة المذيبات المستخدمة تكون مشابهة لقوة المذيبات التقليدية السائلة، وكذلك فهى طريقة سريعة. معظم المذيبات المستخدمة فى هذه الطريقة عبارة عن غازات على درجة حرارة الغرفة. ومعظمها غازات خاملة وغير سامة ورخيصة. ومن الغازات التى تستخدم فى هذه الطريقة ثانى أكسيد الكربون CO_2 وأكسيد النيتروز N_2O وغاز الأمونيا

NH_3 . وهذه المذيبات يكمن أن تعدل خصائصها وقوة إذاباتها بإضافة كميات قليلة من المذيبات المساعدة مثل الميثانول والماء. وتعتمد فكرة هذه الطريقة على أن هذه الغازات على درجة حرارة معينة وضغط معين تصل درجة الحرارة إلى النقطة الحرجة وتكون في صورة سائلة وتعمل كما لو كانت مذيبات عادية وبعد تمام عملية الاستخلاص ويخفض الضغط والحرارة تتحول هذه الغازات إلى الصورة الغازية تاركة وراءها المستخلص في صورة جافة كما هو في شكل 7-8.



شكل 7-8. مخطط يوضح وحدة الاستخلاص بالسائل فوق الحرج (SCF) Supercritical fluid extraction.

ومن أهم عيوب هذه الطريقة إنها تحتاج إلى ضغط عالي والجهاز الذي يوفر الضغط العالي غير متوافر بسهولة هذا يجعل هذه العملية مكلفة. وكذلك المعلومات المتاحة عن ذائبية العديد من أقسام المركبات الطبيعية في المذيبات المستخدمة قليلة جداً.

6. بعض الملاحظات العملية فى إستخلاص العينات النباتية

أ. العينات النباتية الجافة عادة ما تستخلص بمجموعة متنوعة من المذيبات وأحياناً يتم الإستخلاص المتتالى أو المتتابع باستخدام سلسلة من المذيبات المترتبة فى القطبية مع البدء بالمذيبات غير القطبية والإنتهاء بالمذيبات القطبية، وخاصة إذا ما أريد عمل تجزئة أو فصل أولى للمركبات المعزولة.

ب. بعض المذيبات القطبية مثل الإيثايل أسيتيت والميثانول يمكن أن تستخدم فى الإستخلاص مباشرة.

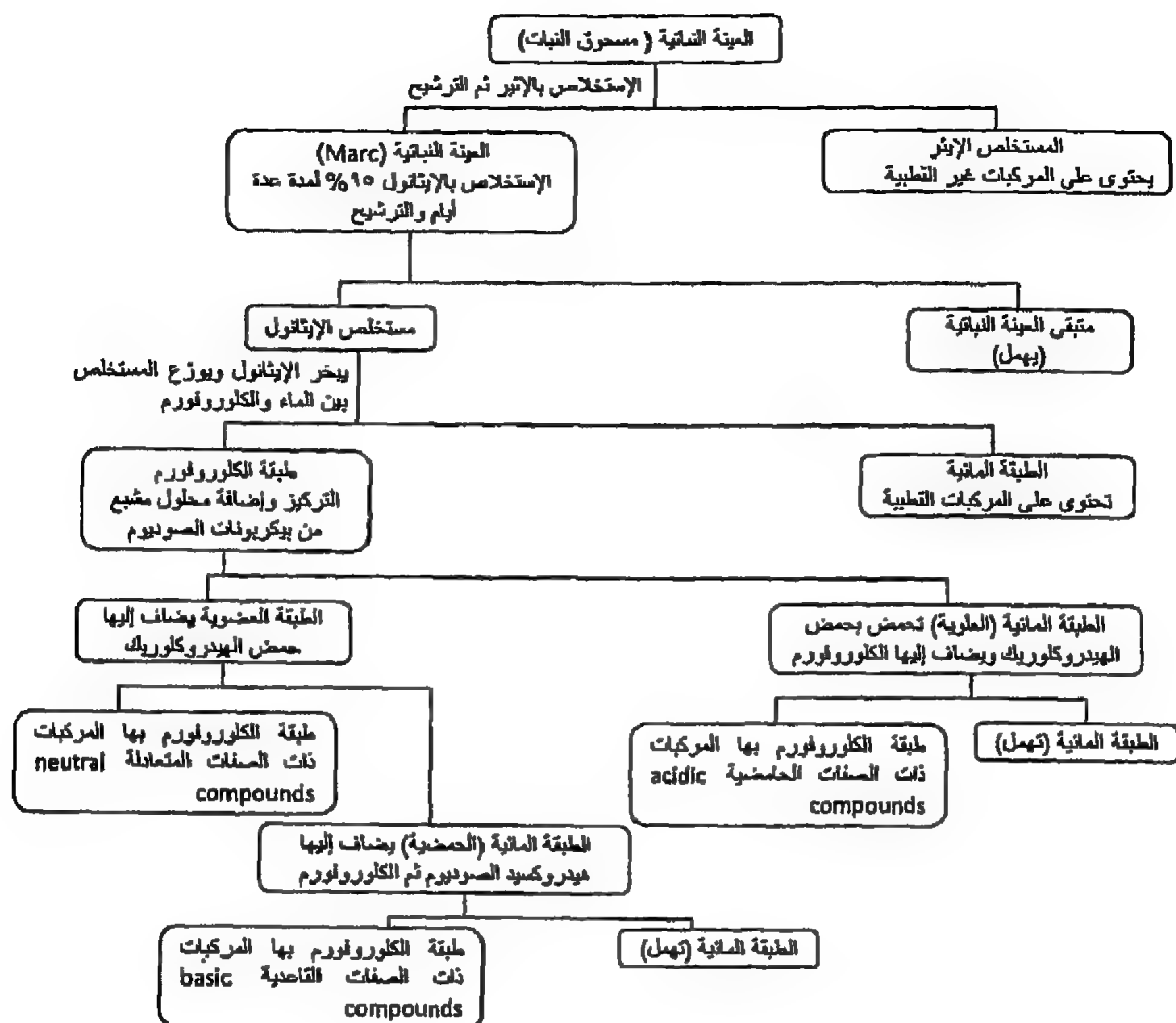
ج. المذيبات غير القطبية عادة ما تغسل العينة وتستخلص المركبات التى خارج الخلايا فقط exocellular metabolites فى حين المذيبات القطبية تحطم جدر الخلايا وتستخلص المواد الخارجية والمواد داخل الخلايا exo-and endocellular . لذلك نجد أن كمية المادة المستخلصة بالمذيبات القطبية أكبر من الكمية المستخلصة بالمذيبات غير القطبية.

د. إذا كانت العينة النباتية تحتوى على كميات كبيرة من المواد الدهنية والشموع فإنه يتم عمل إزالة للدهون defatting باستخدام المذيبات غير القطبية مثل البترول الخفيف والهكسان قبل الإستخلاص بالمذيبات الموصى بها.

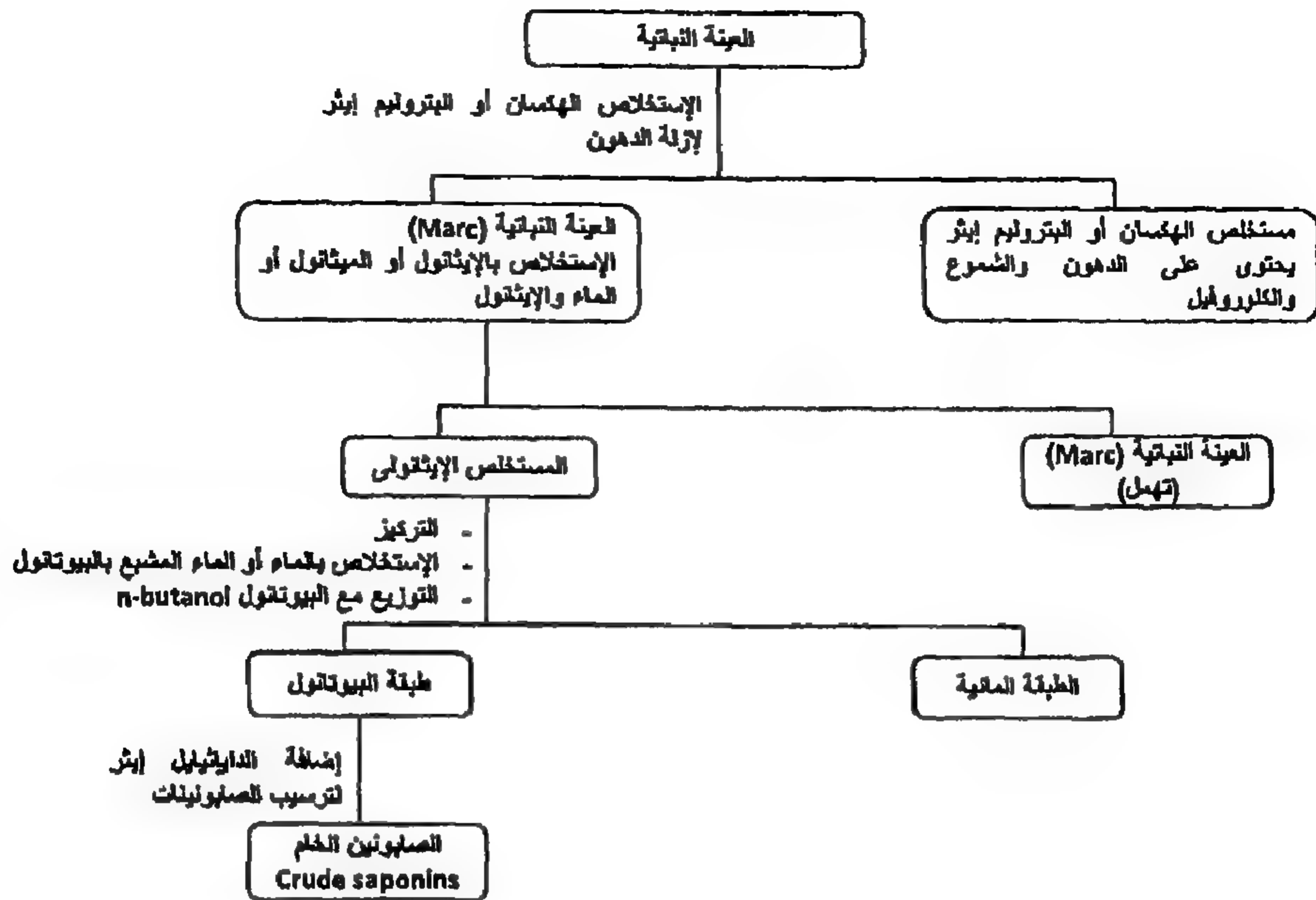
هـ. العينات المحتوية على كميات كبيرة من الماء فإنه يفضل استخدام نظام المذيبات الدايكلوروميثان والميثانول حيث أنه مناسب جداً لهذا الغرض.

7. بعض الطرق العامة لإستخلاص بعض أقسام المركبات الطبيعية

هناك بعض الطرق العامة لإستخلاص أقسام المركبات الطبيعية معتمدة على الخصائص الكيميائية والطبيعية لهذه المركبات وأيضا عمل عزل أو فصل أولى لأقسام المركبات. يوضح شكل 7-9 نموذج لإستخلاص العينات النباتية، حيث يستخلص مسحوق النبات أولاً بالإيثر ثم يتم الترشيح ويحتوى المستخلص الإيثري على المركبات غير القطبية، ثم يستخلص مسحوق النبات بواسطة كحول الإيثانول 95% لعدة أيام ويتم الترشيح. المستخلص الإيثانولى يتم تركيزه تحت ضغط منخفض ثم توزع بين مذيبين لا يمتزجان مع بعضهما البعض وليكن الماء والكلوروفورم ويتم الرج جيدا. الطبقة المائية تحتوى على المركبات الذائبة فى الماء. أما طبقة الكلوروفورم يتم تركيزها ويضاف إليها محلول بيكربونات الصوديوم وتفصل إلى طبقتين. طبقة الكلوروفورم فيضاف إليها حمض الهيدروكلوريك وتفصل إلى طبقتين الطبقة الحامضية أو المائية وطبقة الكلوروفورم والتي تحتوى على المركبات المتعادلة neutral compounds أما الطبقة الحامضية يضاف إليها هيدروكسيد الصوديوم أو بيكربونات الصوديوم ثم الكلوروفورم. الطبقة العلوية (المائية) يضاف إليها حمض الهيدروكلوريك والكلوروفورم ثم تفصل فى قمع فصل والطبقة المائية تهمل وطبقة الكلوروفورم تحتوى على المركبات ذات الطبيعة الحامضية acidic compounds. كما يوضح شكلى 7-10 و 7-11 طرق عامة لإستخلاص مركبات الصابونينات saponins و القلويدات alkaloids.



شكل 7-9: رسم تخطيطي يوضح طريقة الحصول على أقسام المركبات الطبيعية من العينات النباتية.



شكل 7-10. رسم تخطيطي يوضح طريقة عامة للحصول على المستخلص الخام للصابونينات crude saponins.

8. الكشف عن مجاميع المركبات الطبيعية في المستخلصات باستخدام الجواهر الكاشفة

هي عبارة عن مجموعة من الكواشف أو الجواهر تستخدم للتعرف على وجود أو عدم وجود المجاميع المختلفة للمركبات الطبيعية في المستخلصات النباتية الخام بدون إجراء عمليات فصل كروماتوجرافي للمستخلص ولذلك فهي طريقة هامة جداً لتوجيه طريقة الفصل أو العزل للمستخلص. تضاف هذه الجواهر عادة إلى محاليل المستخلصات النباتية ولكن في بعض الحالات يجب أن يطبق المستخلص على شرائح السليكا جيل الرقيقة (TLC) قبل معاملتها بهذه الجواهر وأحياناً تحتاج إلى عملية تسخين. يجب توخي الحذر عند استخدام هذه الجواهر لأنه في بعض الأحيان النتيجة الموجبة يجب ألا تؤخذ على أنها دليل قاطع على وجود مجموعة معينة من المركبات الطبيعية لأنه في

بعض الأحيان وجود مركبات أخرى بالعينة تعطى نتائج خاطئة. وبالرغم من ذلك فإن هذه الطريقة تكون فعالة لمعرفة وجود بعض المجاميع الكيميائية في المستخلص المجهول. فيما يلي أمثلة لبعض الجواهر التي تستخدم للتعرف على بعض أقسام المركبات الطبيعية الثانوية.

أ. القلويدات

الجواهر التالية تستخدم في الكشف عن القلويدات حيث تعطى نتائج موجبة مع القلويدات ويفضل استخدام أكثر من جواهر للتأكد من النتائج المتحصل عليها. بالرغم من أن بعض القلويدات التي توجد في المستخلصات النباتية لا يتم الكشف عنها بهذه الجواهر. العديد من هذه الجواهر ربما ترسب القلويدات مما تعطى تنقية أولية للقلويدات ومن هذه الجواهر.

1- جواهر ماير Mayer reagent

الجواهر: محلول 1: يحضر بإذابة 1.36 جم من كلوريد الزئبقيك $HgCl_2$ في 60 مل الماء.

محلول 2: يحضر بإذابة 5 جم من يوديد البوتاسيوم في 10 مل من الماء، يخلط المحلولين ويكمل الحجم إلى 100 مل.

الطريقة: يضاف عدد من القطرات إلى محلول المستخلص النباتي المحمض بحمض الهيدروكلوريك أو حمض الكبريتيك المخفف، فإذا كانت القلويدات موجودة فسوف يتكون راسب أبيض مصفر. يجب عدم رج أنبوبة الاختبار لأنه ربما يسبب ذوبان الراسب المتكون.

2- جوهر دراجندورف Dragendorff reagent

الجوهر: محلول 1: يحضر بإذابة 8 جم من نترات اليزموت $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ في 30 % من حمض النيتريك.

محلول 2: يحضر بإذابة 27.2 جم من يوديد البوتاسيوم في 50 مل من الماء، يخلط المحلولين ويكمل الحجم إلى 100 مل. يخلط المحلولين ويترك لمدة 24 ساعة ثم يرشح ويكمل إلى 100 مل.

الطريقة: يضاف عدد من القطرات إلى محلول المستخلص في بيئة حامضية حيث يعطى لون برتقالي إلى بنى دليل على وجود القلويدات. ويمكن أن يجرى هذا الاختبار أيضا على ورقة الترشيح أو على شريحة السليكا لكن بعد التسخين يظهر لون برتقالي إلى بنى المميز للقلويدات.

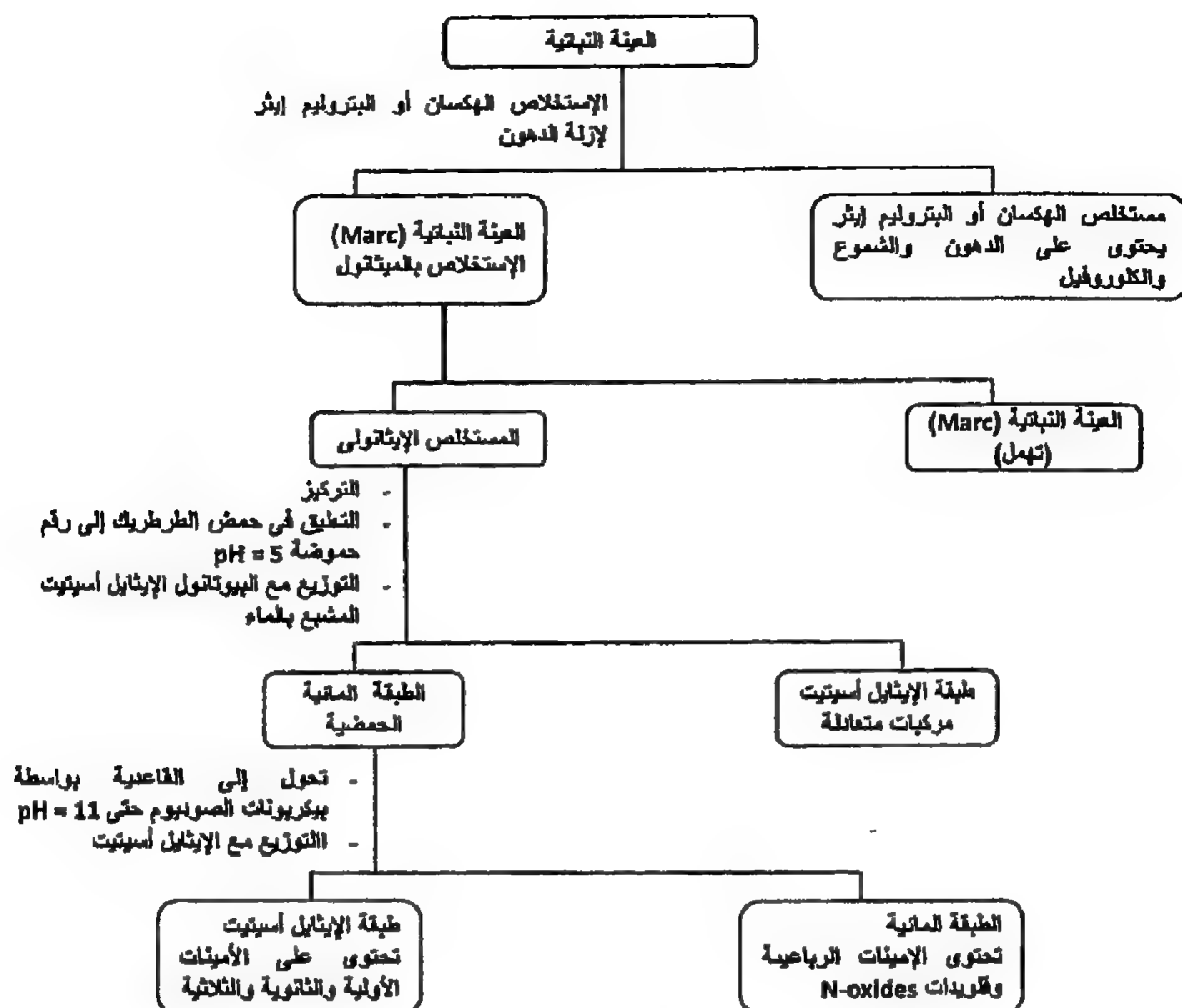
3- جوهر فاجنر Wagner reagent

الجوهر: يحضر بإذابة 1.27 جم من اليود المتسامى و 2 جم من يوديد البوتاسيوم في 20 مل من الماء ثم يكمل إلى 100 مل.

الطريقة: يضاف عدد من القطرات إلى محلول المستخلص المحمض حيث يعطى راسب بنى دليل على وجود القلويدات.

ب. السيسكيوتربينات اللاكتونية والجليكوسيدات القلبية **Sesquiterpene lactones and cardiac glycosides**

العديد من المركبات التي تحتوى على مجموعة اللاكتون الفا بيتا غير المشبعة α, β unsaturated lactone والتي ربما تعطى نتيجة موجبة مع الجواهر التالية.



شكل 1.1. رسم تخطيطي يوضح طريقة عامة للحصول على المستخلص الخام للقلويدات crude alkaloids.

1- جوهر كيد Kedde reagent

الجوهر: محلول 1: يحضر بإذابة 2% من 3-5 داينيترو بنزويك -3,5 dinitrobenzoic في الميثانول.

محلول 2: عبارة عن 5.7% هيدروكسيد بوتاسيوم لامائي.

الطريقة: يضاف قطرة واحدة من كل محلول إلى 0.2-0.4 مل من محلول العينة، إذا ظهر لون أزرق أو بنفسجي بعد خمس دقائق دليل على

وجود مركبات السيكيوتربينات اللاكتونية. هذا المحلول يجب ألا يحتوى على أسيتون لأنه يعطى لون أزرق غامق.

2- جوهر بالجيت Baljet reagent

الجوهر: محلول 1: يحضر بإذابة 1 جم من حمض البريك في 100 مل إيثانول.

محلول 2: يحضر بإذابة 10 جم من هيدروكسيد الصوديوم في 100 مل ماء.

الطريقة: يخلط محلول 1 و 2 بنسبة 1:1 قبل الاستخدام ويضاف 2-3 قطرات إلى العينة ، اللون البرتقالي أو الأحمر العميق يدل على وجود مركبات السيكيوتربينات اللاكتونية والجليكوسيدات القلبية. هذا المحلول يجب ألا يحتوى على أسيتون لأنه يعطى لون أزرق غامق.

ج. الفلافونويدات Flavonoids

يستخدم واحد من الطريقتين التاليتين في التعرف على وجود الفلافونويدات في المستخلص النباتي.

1- اختبار شنودا Shinoda test

يحضر المستخلص في الكحول ويتم إضافة بودة المنجنيز magnesium powder وعدد من قطرات حمض الهيدروكلوريك المركز ويفضل إضافة كحول البيوتانول التالى t-butyl alcohol وذلك لتجنب مشاكل التفاعل العنيف. مركبات الفلافونات flavones والفلافونويات flavonols والرانثونيات xanthones تعطى لون برتقالي ووردي وأحمر إلى

بنفسجي في هذا الإختبار. وعند استخدام الزنك مكان المنجنيز فإن الفلافانونولات flavanonols فقط هي التي تعطى لون أحمر داكن إلى أرجواني، في حين الفلافانونيات flavanones والفلافونولات flavonols تعطى لون وردي خفيف إلى أرجواني أو لا تعطى على الإطلاق.

2- إختبار حمض الكبريتيك Sulfuric acid test

عند خلط العينة مع حمض الكبريتيك المركز فإن الفلافونات flavones والفلافونولات flavonols تعطى لون أصفر داكن ومركبات الكالكونات chalcones والأيرونيات aurones تعطى لون أحمر إلى أحمر مزرق والفلافانونات flavanones تعطى لون برتقالي إلى أحمر.

غ. البولي فينولات Polyphenols

مثل التانينات tannins وبعض المركبات الفينولية الأخرى حيث تستخدم الجواهر الآتية.

1- إختبار كلوريد الحديدك Ferric chloride test

حيث يحضر المحلول بإذابة 5جم من كلوريد الحديدك في 100 مل من الماء أو الإيثانول، يتم إضافة عدد من القطرات إلى محلول العينة فإذا تكون لون أزرق أو أزرق داكن أو أزرق مخضر فإنه يدل على وجود البولي فينولات. وهذا ليس إختبار متخصص فقط للتانينات حيث أن المركبات الفينولية الأخرى سوف تعطى نتيجة موجبة.

2- اختبار ملح الجلاتين Gelatin salt test

يوزن 10 مجم من العينة في 6 مل من الماء الساخن المقطر الخالي من الأيونات ويقسم المحلول في ثلاث أنابيب، في الأولى يضاف يضاف 1% من كلوريد الصوديوم وفي الثانية يضاف 1% من كلوريد الصوديوم و5% محلول جلاتين، وفي الثالثة يضاف محلول كلوريد الحديدك. إذا تكون راسب في الأنبوبة الثانية فهذا دليل على وجود التانينات ووجود نتيجة موجبة في الأنبوبة الثالثة يدعم وجود التانينات.

هـ. الستيرولات Sterols

الاختبارات التالية ربما في بعض الأحيان تعطى نتيجة موجبة مع بعض المركبات الأخرى غير الستيرولات.

1- اختبار ليبرمان-برتشارد Liebermann-Burchard test

يحضر الجوهر بخلط 1 مل من اندريد حمض الخليك acetic anhydride و 1 مل من الكلوروفورم ويتم التبريد إلى درجة صفر مئوية ويتم إضافة قطرة واحدة من حمض الكبريتيك المركز. يضاف هذا الجوهر على محلول العينة في الكلوروفورم فإن تكون لون أزرق أو أخضر أو أحمر أو برتقالي يدل على وجود الستيرولات. وتكون أعلى شدة للون بعد من 15-20 دقيقة، هذا الاختبار يمكن استخدامه أيضا مع الترايتريينات غير المشبعة.

2- تفاعل سالكوسكى Salkowski test

يتم إذابة 1-2 مجم من العينة في 1 مل من الكلوروفورم ويضاف 1 مل من حمض الكبريتيك المركز حيث يتكون طبقتين مع وجود لون أحمر دليل على وجود الاستيرولات.

و. الصابونينات Saponins

عند رج المحلول المائي للعينة المحتوية على الصابونينات تتكون رغاوى والتي تكون ثابتة لمدة 15 دقيقة أو أكثر. هناك إختبار آخر وهو قدرة الصابونينات على تحليل كرات الدم الحمراء لكن هذه القدرة قد تثبط في حال وجود التانينات في العينة النباتية.

المراجع

- Akhtar, M. N., Atta-ur-Rahman, Choudhary, M. I., Sener, B., Erdogan, I., and Tsuda, Y. (2003) New class of steroidal alkaloids from *Fritillaria imperialis*. *Phytochemistry* 63, 115–122.
- Banthorpe, D. V. (1991) Classification of terpenoids and general procedures for their characterisation, in *Methods in Plant Biochemistry*, vol. 7 (Dey, P. M. and Harborne, J. B., eds.) Academic, New York.
- Benthin, B., Danz, H., and Hamburger, M. (1999) Pressurized liquid extraction of medicinal plants. *J. Chromatogr. A* 837, 211–219.
- Bevan, C.D. and Marshall, P.S. (1994) The use of supercritical fluids in the isolation of natural products, *Nat. Prod. Rep.*, 11, 451.
- Bhakuni, D.S. and Rawat, D.S. (2005) *Bioactive Marine Natural Products*, Springer, Berlin,
- Cannell, R.J.P. (Ed.) (1998) *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology 4*, Humana Press, Totowa, NJ.
- Cordell, G. A. (1981) *Introduction to the Alkaloids: A Biogenetic Approach*. Wiley-Interscience, New York.
- Farnsworth, N. R. (1966) Biological and phytochemical screening of plants. *J. Pharm. Sci.* 55, 225–276.
- Hamburger, M., Baumann, D., and Adler, S. (2004) Supercritical carbon dioxide extraction of selected medicinal plants: effects of high pressure and added

ethanol on yield of extracted substances. *Phytochem. Anal.* 15, 46–54.

Harborne, J. B. (1998) *Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis*. 3 ed., Chapman & Hall, New York.

Hesse, M. (2002) *Alkaloids: Nature's Curse or Blessing?* Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

Hostettmann, K., Hostettmann, M., Marston, A. (1991) Saponins, in *Terpenoids* (Charlwood B. V., Banthorpe D. V., eds.), *Methods in Plant Biochemistry* (Dey, P. M. and Harborne, J. B., eds.), vol. 7, Academic Press, San Diego, CA, pp. 435–471.

Huie, C.W. (2002) A review of modern sample preparation techniques for the extraction and analysis of medicinal plants, *Anal. Bioanal. Chem.*, 373, 23.

Kiehlmann, E. and Li, E. P. M. (1995) Isomerisation of dihydroquercetin. *J. Nat. Prod.* 58, 450–455.

Machida K., Trifonov I. S., Ayer W. A., et al. (2001) 3(2H)-Benzofuranones and chromanes from liquid cultures of the mycoparasitic fungus *Coniothyrium minitans*. *Phytochemistry* 58, 173–177.

Markham, K. R. (1982) *Techniques of Flavonoid Identification*. Academic Press, New York.

Natori, S., Ikekawa, N., and Suzuki, M. (1981) *Advances in Natural Products Chemistry. Extraction and Isolation of Biologically Active Compounds*, A Halstead Press Book, Wiley, NY.

- Phillipson, J. D. and Bisset, N. G. (1972) Quaternisation and oxidation of strychnine and brucine during plant extraction. *Phytochemistry* 11, 2547–2553.
- Rayne, D.E. (2004) Modern extraction techniques, *Anal. Chem.*, 76, 4659.
- Sarker, S.D., Latif, Z., and Gray, A.I. (Eds) (2006) *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology* 20, Second Edition, Humana Press, Totowa, NJ.
- Segelman, A. B., Farnsworth, N. R., and Quimby, M. W. (1969) Biological and phytochemical evaluation of plants. III. False-negative saponin test results induced by the presence of tannins. *Lloydia* 32, 52–58.
- Shimizu, Y. (1998) Purification of water-soluble natural products, in *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology*, Vol. 4. Cannell, R.J.P. (Ed), Humana Press, Totowa, NJ, 329p.
- Starmans, D. A. J. and Nijhuis, H. H. (1996) Extraction of secondary metabolites from plant material: a review. *Trends Food Sci. Technol.* 7, 191–197.
- Tringali, C. (Ed.) (2000) *Bioactive Compounds from Natural Products; Isolation, Characterization and Biological Properties*, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Venkat, E. and Kothandaraman, S. (1998) Super critical fluid methods, in *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology*, Vol. 4., Cannell, R.J.P. (Ed), Humana Press, Totowa, NJ, 91p.
- Wagman G.H. and Cooper R. (Eds) (1989) *Natural Products Isolation: Separation Methods for Antimicrobials, Antiviral and Enzyme Inhibitors*,

Journal of Chromatography Library, Vol. 43, Elsevier, Amsterdam.

Waksmundzka-Hajnos, M., Petruczynik, A., Dragan, A., Wianwska, D., Dawidowicz, A., and Sowa, I. (2004) Influence of the extraction mode on the yield of some furanocoumarins from *Pastinaca sativa* fruits. *J. Chromatogr. B* 800, 181–187.

Weinstein, M.J. and Wagman, G.H. (Eds) (1978) *Antibiotics: Isolation, Separation, Purification*, *Journal of Chromatography Library*, Vol. 15, Elsevier, Amsterdam.

عزل وتنقية المركبات الطبيعية النباتية

Isolation and purification of plant natural products

1- مقدمة

تناولنا في الباب السابق الطرق المختلفة لإستخلاص العينات النباتية، وبغض النظر عن طريقة الإستخلاص المستخدمة والتي تعتمد بالطبع على الخصائص الطبيعية والكيميائية للمواد المراد إستخلاصها، فإن المستخلص الناتج يحتوى على عشرات بل مئات المركبات. وللحصول على المركبات المرغوبة المسؤولة عن الفاعلية البيولوجية للنبات أو المستخلص فلا بد من إجراء عمليات الفصل isolation وعمليات التنقية purification على المستخلص الخام حتى نحصل على المركبات فى صورة نقية. وتعتبر عمليات العزل والتنقية معقدة وهامة جداً وهى من أهم الخطوات لنجاح الدراسات والأبحاث فى هذا المجال ، لذلك يجب الحذر والحيلة أثناء عمليات الفصل والتنقية حتى لا تفقد المركبات المرغوبة جزئياً أو كلياً أثناء الخطوات العديدة لهذه العملية، وتتضح أهمية هذه الخطوة إذا نظرنا إلى أن تركيز المركبات الثانوية فى النبات غالباً ما يكون فى حدود 0.01% مع وجود بعض الإستثناءات. هذا التركيز المنخفض لهذه المركبات الثانوية وكذلك عدم الثبات الكيميائى لبعضها ووجودها فى صورة مخاليط معقدة يصعب من عمليات التنقية ويجعلها تحتاج إلى بعض الخبرات والمهارات وكثير من الصبر والجلد.

وعمليات العزل والتنقية عديدة ومتنوعة وقد حدث تطور كبير في طرق التنقية بداية من السبعينيات في القرن الماضي حتى وقتنا هذا. وتشمل عمليات العزل والتنقية طرق الفصل الكروماتوجرافي المختلفة والتي منها استخدام شرائح أو صفائح السليكا جيل التقليدية preparative thin layer chromatography (PTLC) وطرق الكروماتوجرافي السطحي المعدلة والتي هي عبارة عن تطوير لـ PTLC مثل كروماتوجرافي الطبقة الرقيقة المدعم بقوة الطرد المركزي centrifugal thin-layer chromatography (CTLC) وكروماتوجرافي الطبقة الرقيقة عالي الضغط overpressure layer chromatography (OPLC) والأنواع المختلفة لأعمدة الكروماتوجرافي مثل العمود التقليدي المفتوح المعتمد على الجاذبية open column chromatography (CC) والعمود المدعم بتيار من النيتروجين أو من الهواء flash chromatography (FC) والعمود المدعم بالتفريغ vacuum chromatography (VC) وكذلك أنواع الكروماتوجرافي السائل المختلفة في الضغط مثل الكروماتوجرافي السائل منخفض الضغط low-pressure liquid chromatography (LPLC) والكروماتوجرافي السائل متوسط الضغط medium-pressure liquid chromatography (MPLC) والكروماتوجرافي السائل عالي الضغط high-pressure liquid chromatography (HPLC). بالإضافة إلى ذلك هناك طرق الفصل والتي فيها كل من الوجه الثابت والوجه المتحرك سائلين بدون مواد دعامية في الأعمدة والتي تسمى counter-current chromatography (CCC) ويوجد منها الكروماتوجرافي السائل ذو تيار القطرات المستمر droplet counter-current chromatography (DCCC) وأنواع أخرى هي تطوير للطريقة الأخيرة مثل الطريقة المدعمة بالدوران rotation locular counter-current chromatography (RLCC) أو المدعمة بالطرد المركزي مثل high-speed counter-current chromatography (HSCCC) و

high-performance centrifugal partition chromatography (HPCPC). كل هذه الطرق تستخدم في عزل وتنقية المركبات الطبيعية من النبات ولكن في السنوات الأخيرة التركيز منصب أكثر على استخدام كروماتوجرافى السائل خاصة MPLC و HPLC وبالطبع مع استخدام الأعمدة وكروماتوجرافى الطبقة الرقيقة والأهم هو استخدام أكثر من طريقة لعزل المركبات فى صورة نقية.

من المهم بمكان أن نعرف أنه منذ قديم الأزل وأن النباتات ومستخلصاتها تستخدم فى صورة خام سواء كان فى العلاج أو فى مكافحة الآفات لكن يجب أن نضع فى الاعتبار أن لاستخدام المستخلصات الخام سواء كان فى الطب أو فى الزراعة له بعض العيوب نذكر منها: (1) إختلاف نسب المواد الفعالة الموجودة فى النبات بإختلاف المنطقة الجغرافية وموسم الحصاد والظروف البيئية والمناخية وطبيعة التربة وغيرها، (2) وجود بعض المركبات الأخرى المصاحبة للمركبات الفعالة والتى عادة ما تسبب تأثير تشيطى أو تأثير تضاد وغيرها. من التأثيرات غير المرغوبة وكذلك التأثيرات غير المتوقعة وكذلك تغييرات فى الفاعلية البيولوجية، (3) ربما يحدث تغيير فى الفاعلية البيولوجية أو ربما تفقد الفاعلية البيولوجية تماماً نتيجة لإختلاف عمليات التجميع والتخزين وإعداد المواد الخام. لذلك فإن عزل وتنقية المركبات النقية المستولة عن الفاعلية البيولوجية له العديد من المميزات منها: (1) أن المركب النقى يمكن تطبيقه ومعاملة الكائنات المستهدفة بدقة وجرعات صحيحة وبطريقة يمكن اعاتتها أو تكرارها (reproducible ، 2) عزل المركب فى صورة نقية يساعد على تطوير أو إيجاد طريقة تحليل للمركب أو مجموعة المركبات والذي يساعد على التعرف على هذه المركبات داخل المستخلص الخام للنباتات وداخل المنتجات المعدة للإستعمال الطبى والغذائى وهو ما يعرف بمراقبة الجودة (quality control ، 3) عزل المركبات فى صورة نقية يساعد على التعرف

على التركيب الكيميائي للمركب والذي يسمح بعد ذلك بإمكانية تخليق أو تحضير هذا المركب أو تعديل التركيب الكيميائي للمركب لتحسين الفاعلية، وكذلك إمكانية تقدير ميكانيكية أحداث الفعل البيولوجي أو إحداث الفعل العلاجي أو السام. وهذا بدوره ربما يقلل من الاعتماد على النباتات كمصدر للمركب، وكذلك سوف يتيح الفرصة لدراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي والنشاط البيولوجي مما يسهل من الحصول على مركبات جديدة لها نفس الفاعلية أو ربما أكثر فاعلية.

قبل البدء في عمليات التنقية هناك العديد من العمليات التي تجرى على العينات النباتية أو المستخلصات والتي تسمى عمليات ما قبل التنقية -pre purification، والهدف من هذه العمليات تقليل التداخل لبعض المواد الموجودة في العينة مع المواد المألثة للأعمدة التي يحدث عليها عمليات الفصل، كما أن هذه العمليات يكون الهدف منها عمل فصل أولى لبعض مكونات العينة. فعلى سبيل المثال أستخلاص العينة النباتية أولاً بواسطة مذيب غير قطبي للتخلص من المواد الدهنية والزيتية والتي أحياناً تكون غير مرغوبة. أما استخدام المذيبات القطبية مباشرة يعطى مدى واسع من المركبات القطبية وغير القطبية وهنا يمكن توزيع العينة بين مذيبين لا يمتزجان أحدهما قطبي الآخر غير قطبي للتخلص من المواد الدهنية. وهناك بعض العمليات الأخرى التي تجرى قبل عمليات التنقية والفصل الكروماتوجرافي مثل عمليات الترشيح والترسيب والتخلص من الكلوروفيل والشموع والتانينات. ويمكن أحياناً إجراء ما يعرف بالإستخلاص على الوجه الثابت أو solid-phase extraction وهي عبارة عن أعمدة صغيرة تملأ ببعض المواد مثل السليكا والألومينا والسليبت السيفاديكس ويوجد منها نوعين الأول يمسك المادة المراد فصلها على المادة المألثة للعمود والمواد الأخرى غير المرغوبة تمر خارج العمود أما النوع الثانى

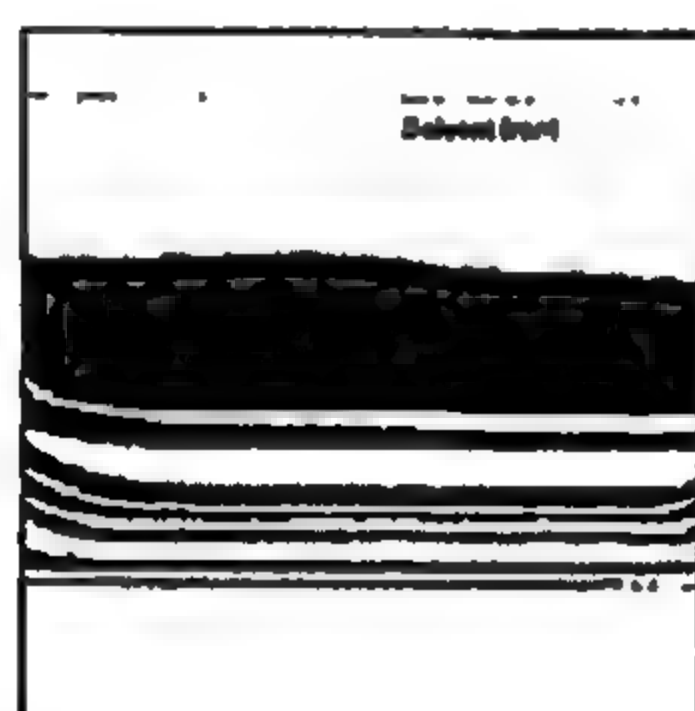
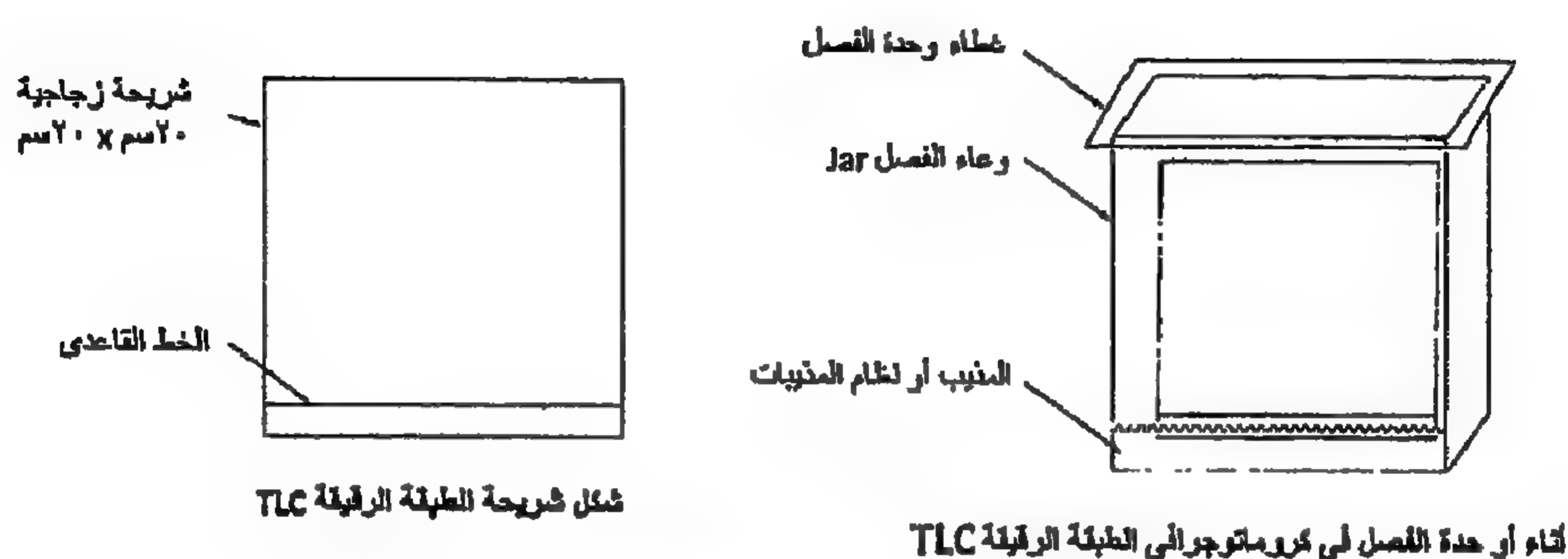
ففيه المواد المراد تنقيتها تمر خارج العمود والمواد المتداخلة أو الشوائب وغير المرغوبة تمسك على العمود.

2. كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة (السطحي) Planer chromatography

أ. كروماتوجرافى شرائح الطبقة الرقيقة التقليدية - Preparative thin-layer chromatography

طريقة الشرائح التقليدية ما زالت طريقة أساسية وإقتصادية فى معظم معامل الكيمياء العضوية ومعامل المنتجات الطبيعية. وبالرغم من أن السليكا جيل هى أكثر المواد المستخدمة كوجه ثابت أو مادة ماصة فى هذه الطريقة فإنه يوجد مواد أخرى مثل السليكا جيل شديدة النعومة والسيليلوز وبعض المواد الماصة ذات النشاط الضوئى Chiral phases تزيد من تطبيقات هذه الطريقة. ويمكن تطويع هذه الطريقة لفصل كميات فى حدود من المليجرام إلى الجرامات، ويمكن إجراء هذه الطريقة عملياً بإختيار المذيب المناسب أو نظام المذيبات المناسبة وذلك من خلال تطبيق العينة المراد تنقيتها على شريحة رقيقة صغيرة والتي عادة ما تكون مصنوعة من رقائق البلاستيك أو الألومنيوم وإختبار عملية الفصل فى عدد من المذيبات وذلك لتحديد المذيب المناسب. بعد إختيار المذيب المناسب يتم تطبيق العينة على الشريحة الزجاجية (20 سم × 20 سم) (شكل 8-1) بدقة وعناية فائقة وبعد ذلك توضع الشريحة فى المذيب المناسب داخل أناء أو غرفة الفصل محكمة الغلق (PTLC Jar) وتترك فترة من الوقت حتى يصل المذيب إلى خط الإمامى front line ثم بعد ذلك ترفع الشريحة من الأناء وتفحص الشريحة أما بالعين فى حالة فصل المركبات الملونة أو تحت لمبة الأشعة فوق البنفسجية UV lamp فى حالة المركبات غير الملونة ويحدد حول كل مركب بالقلم الرصاص ويتم بعد ذلك كشط أو كحت السليكا جيل لكل مركب على حدة ووضع السليكا جيل الناتجة فى دورق

مخروطى مع كمية مناسبة من المذيب لفترة زمنية معينة ثم الترشيح ثم يؤخذ الراشح الناتج ويجفف ويتم الحصول على المركب فى صورة نقية. وبالطبع تحتاج هذه العملية إلى مهارات خاصة فى عملية التطبيق والفصل حتى تتم العملية بنجاح بدون فقد فى العينة المراد تنقيتها.



شكل المركبات المفصولة على شريحة الطبقة الرقيقة TLC

شكل 8-1. رسم يوضح شريحة الطبقة الرقيقة ووحدة الفصل وشكل المركبات بعد الفصل على الشريحة.

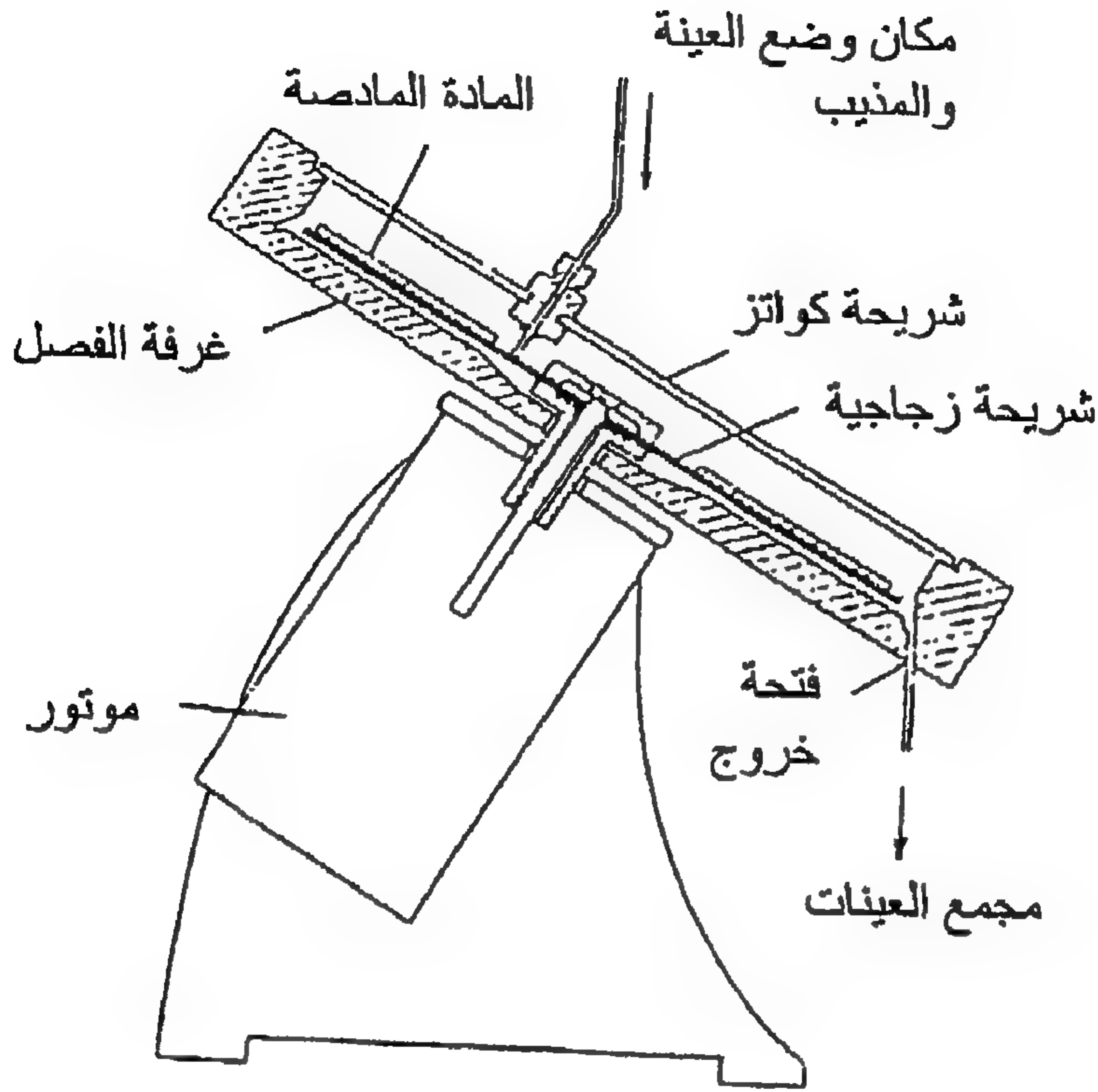
طريقة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة التقليدية لها عدد من العيوب مثل: (1) كمية أو وزن العينة لكل شريحة (20 سم x 20 سم) يكون محدود ويحد أقصى حوالى 100 مجم ، ولكن عملياً يجب أن تكون العينة فى حدود 20 إلى 40 مجم لكل شريحة ويعتمد ذلك على طبيعة العينة وعدد المركبات الموجودة فى العينة وكذلك قيمة معامل الإعاقة أو R_f Retention time لمكونات العينة المراد فصلها، (2) تطبيق العينة على الشريحة يكون غير متجانس أو متناسق وذلك عند تطبيق يدويًا، (3) إسترجاع المركبات من على

الشريحة يكون صعباً وأحياناً يسبب مشاكل صحية للقائم بعملية الفصل حيث يتعرض لإستنشاق بعض حبيبات السليكا شديدة النعومة، لذلك يجب أخذ بعض الاحتياطات، (4) عملية الفصل تستغرق وقت طويل نسبياً.

ب. كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزى Centrifugal Thin Layer Chromatography (CTLC)

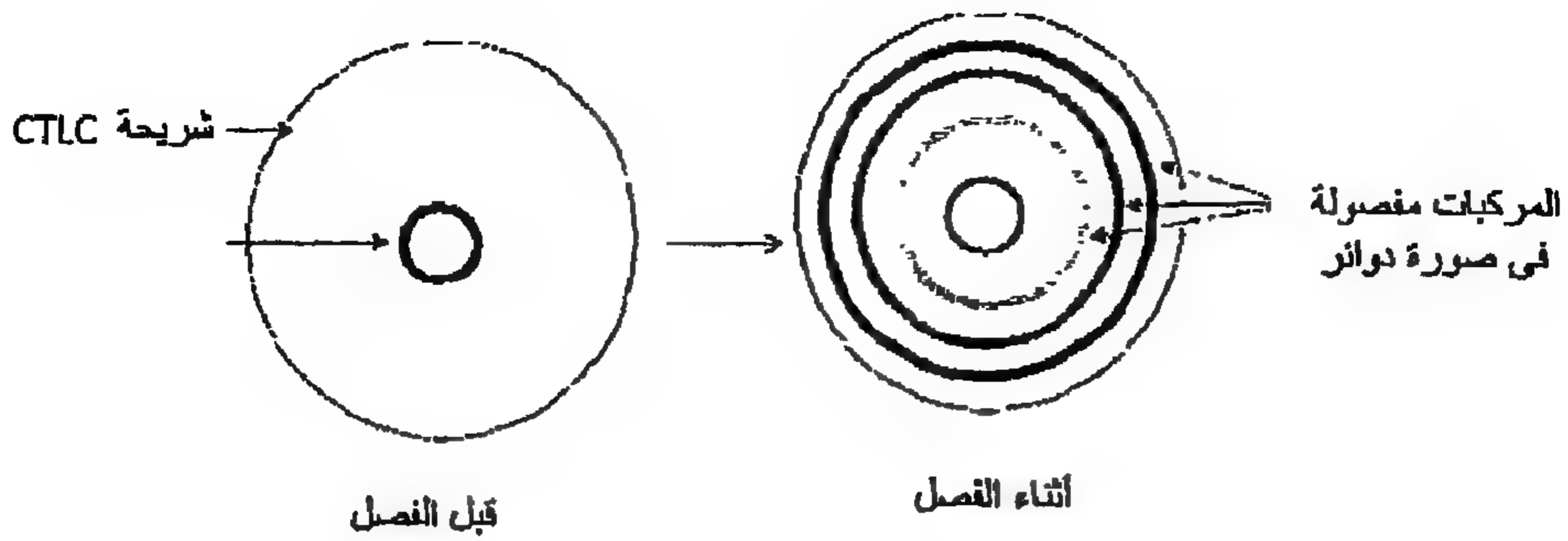
هذه الطريقة تم تطويرها للتغلب على بعض مشاكل طريقة شريحة الطبقة الرقيقة التقليدية والتي يكون فيها زمن وجود العينة على الشريحة طويلاً وكذلك زمن الهجرة طويلاً وصعوبة إسترجاع المركبات المفصولة من على الشريحة. تعتمد هذه الطريقة على قوة الطرد المركزى لإسراع مرور الوجة المتحرك (المذيب) خلال الوجة الثابت (المادة المادصة) على الشريحة. وتتكون وحدة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزى (شكل 8-2) من شريحة أسطوانية توضع بشكل مائل قطرها 24 سم وسك الطبقة المادصة أو طبقة الفصل أما 1 و 2 و 4 مم.

يمكن استخدام مادة السليكا جيل Silica gel GF₂₅₄ وأكسيد الألومنيوم Aluminum oxide 60 GF₂₅₄. الشريحة تدور بسرعة 800 دورة/دقيقة بواسطة موتور كهربائى. يتم تطبيق العينة فى مركز الشريحة ثم يتم ضخ المذيب خلال الشريحة بمعدل 3-6 مل/ثانية. ونتيجة لذلك تتفصل المواد فى صورة دوائر (شكل 8-3) لها مركز واحد خلال الشريحة ويتم خروج المذيب حاملاً المركبات المفصولة من النهاية الخارجية للشريحة. يمكن أن يتم فصل كميات تتراوح بين 50 إلى 500 مجم من العينة على شريحة سمك المادة المادصة بها 2 مم. كل شريحة يمكن أن تفصل نفس الكمية التى يتم فصلها على الشريحة الزجاجية التقليدية (20 سم 20x سم) والتى لها نفس سمك طبقة



شكل 8-2. رسم توضيحي لوحدة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزى CTLC.

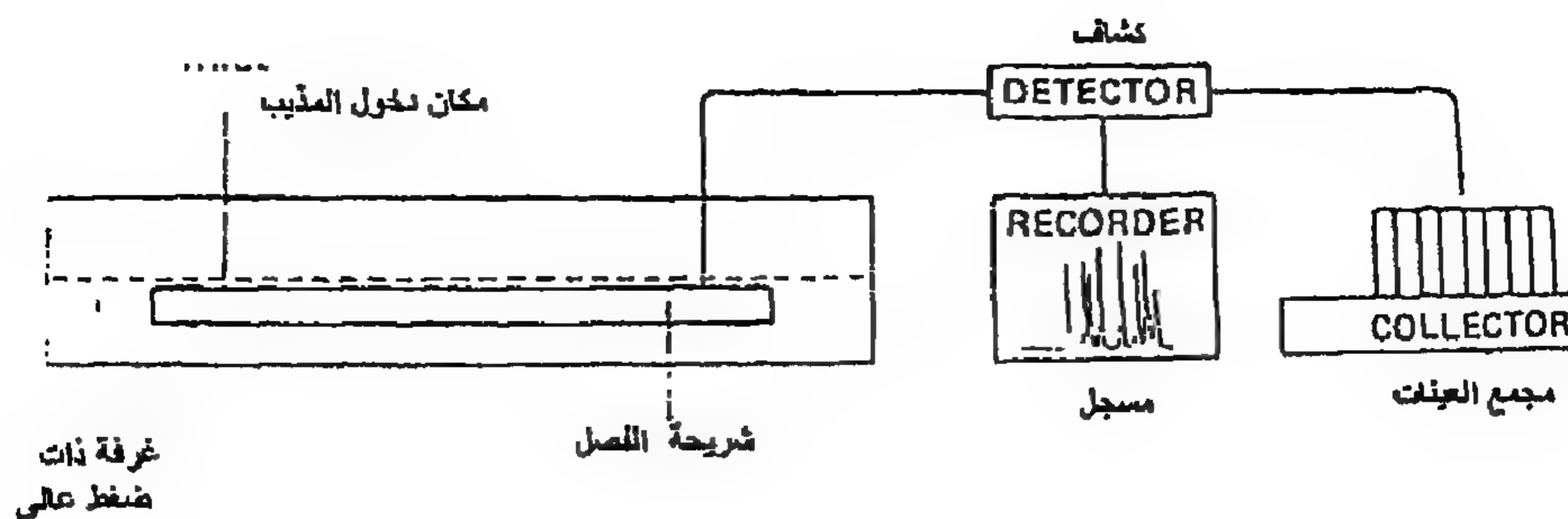
المادة المادصة. هذه الطريقة تعتبر سريعة نسبياً ولا تحتاج لكحت أو كشط المادة المادصة من على الشريحة لفصل المركبات. من الممكن غسل الشريحة وإعادة استخدامها. كما أنه من الممكن استخدام أكثر من نظام مذيبات أثناء الفصل والذي يعرف بـ Step gradient elution. هنا يكون وقت التلامس بين العينة والوجه الثابت أو المادة المادصة قليل. هذه الطريقة مفيدة جداً لفصل العديد من اقسام المركبات الطبيعية. لكن يعيب هذه الطريقة أن أكبر سمك لطبقة الفصل هو 4 مم وكذلك محدودية أو قلة عدد المواد المادصة المستخدمة كوجه ثابت.



شكل 8-3. شريحة كروماتوجرافي الطبقة الرقيقة ذو الطرد المركزي بعد تطبيق العينة قبل الفصل وشكل المركبات أثناء عملية الفصل وهي مفصولة في صورة دوائر.

ج. كروماتوجرافي الطبقة الرقيقة ذو الضغط العالي Over Pressure Thin Layer Chromatography (OPTLC)

يمكن لهذه الطريقة أن تستخدم في التحليل وفصل المركبات. في طريقة كروماتوجرافي الطبقة الرقيقة عالية الضغط يتم إستبدال الوجه الغازي بغشاء مطاطي مع تطبيق ضغط خارجي. ويتم ضخ الوجه المتحرك (المذيب) بمضخة خلال الوجه الثابت (المادة الماصة) ويتم إزاحة المركبات من نهاية الشريحة التي تكون أبعادها 20 سم x 40 سم ويتم تجميع القطرات Fractions وعليه يتم فصل المركبات (شكل 8-4). حجم العينة يمكن أن يتراوح بين 50 مجم إلى 500 مجم. وعليه فإن هذه الطريقة يمكن تطبيق كمية أكبر من العينة عن الشريحة التقليدية وكذلك زمن الفصل أقل وتعطي كفاءة فصل ممتازة. العديد من المركبات الطبيعية تم فصلها بهذه الطريقة مثل القلويدات والأنثراكينونات والصابونينات والدايتريينات.



شكل 4-8. رسم توضيحي لوحدة كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة ذو الضغط العالي OPTLC.

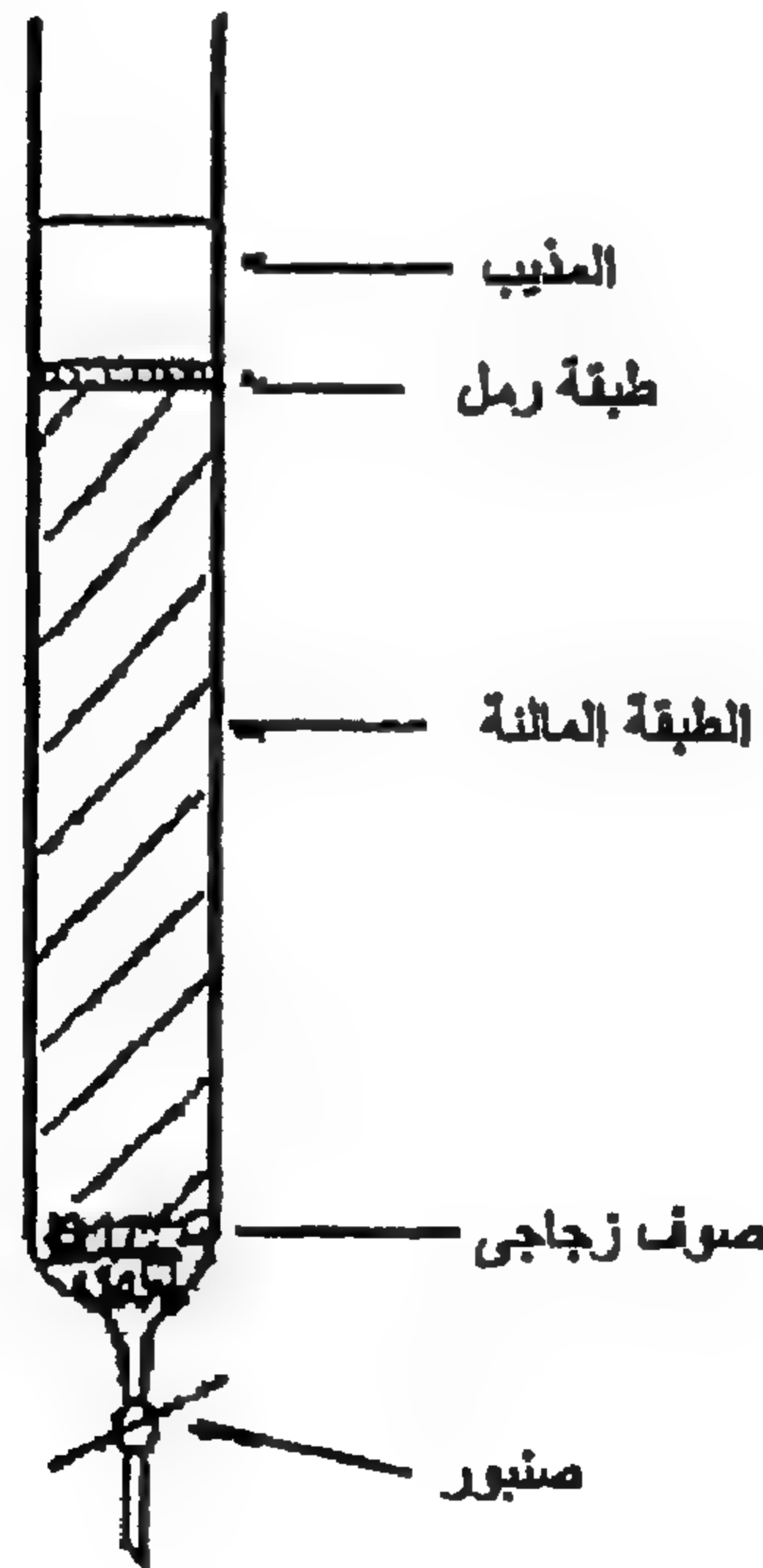
3. الأعمدة الكروماتوجرافية (CC) Column Chromatography

أ. العمود الكروماتوجرافى المفتوح أو التقليدى Open Column Chromatography

العمود التقليدى أو المفتوح (شكل 5-8) المعتمد على الجاذبية ما زال يستخدم بكثرة فى معامل الكيمياء العضوية ومعامل كيمياء المنتجات الطبيعية سواء كان فى عمليات الفصل الأولية أو عمليات التنقية. وعادة ما يكون وزن العينة إلى المادة المألئة للعمود (المادصة أو الوجه الثابت) تتراوح بين 1:10 إلى 1:300 ويعتمد ذلك على صعوبة عملية الفصل ومكونات العينة المراد فصلها، فعلى سبيل المثال فى المستخلصات النباتية الخام تكون هذه النسبة كبيرة أما فى العينات التى تحتوى على عدد من قليل المركبات تكون هذه النسبة صغيرة. لكن فى الغالب فى حالة المستخلصات النباتية تكون النسبة بين العينة والمادة المألئة 1:50.

يوجد عدد من المواد المألئة للعمود أو الوجه الثابت مثل السليكا جيل والألومينا والسيفاديكس وغيرها من المواد، ويتم اختيار المادة المألئة للعمود على حسب طبيعة العينة المراد فصلها. يوجد أكثر من طريقة لملء العمود

مثل الطريقة الجافة والطريقة الرطبة، ففي الطريقة الجافة يتم وزن كمية المادة المائلة والتي تتناسب مع وزن العينة وحجم العمود ويتم ملء العمود على الجاف ويجب محاولة كبس العمود جيداً حتى نتجنب وجود فراغات مملوءة بالهواء ثم بعد ذلك يتم وضع المذيب لتشبييع المادة المائلة. أما في الطريقة الرطبة فيتم ملء العمود في وجود المذيب داخل العمود وذلك بعد عمل معلق من المادة المائلة مع المذيب الذي سوف نبدأ به عملية الإزاحة ويجب أيضاً الحذر أثناء عملية ملء العمود حتى لا تتكون فراغات أو فقاعات هواء تؤثر على كفاءة الفصل. يفضل وضع طبقة من الصوف الزجاجي أسفل العمود كما يفضل وضع طبقة من الرمل النقي Sea Sand على قمة المادة المائلة للعمود حتى لا يحدث خلل على سطح العمود أثناء تطبيق العينة. بعد ملء العمود يتم وضع العينة ثم يتم إضافة المذيب وتبدأ عملية الفصل.

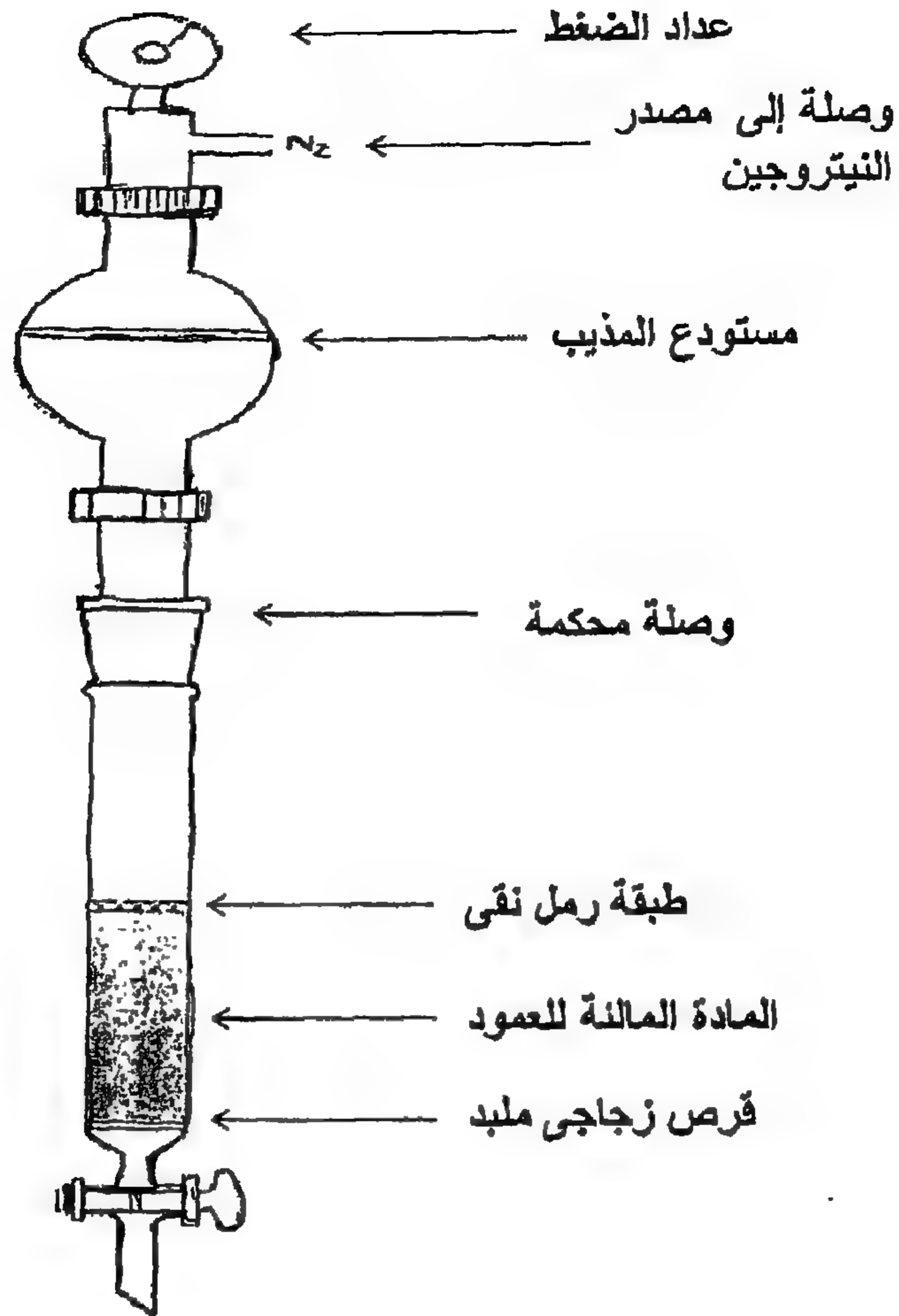


شكل 8-5. رسم يوضح العمود الكروماتوجرافي التقليدي أو المفتوح.

تعتبر هذه الطريقة بطيئة مع إمكانية فقد جزء من العينة على العمود حيث لا يمكن إسترجاعها، كما أن لها درجة تكرار أو إعادة منخفضة low reproducibility حيث أنها تعتمد على مهارة القائم بعملية الفصل. تحتاج هذه الطريقة كمية كبيرة من المذيبات والتي عادة في حالة نظام الإزاحة المتدرج القطبية لا يمكن إسترجاع المذيبات مرة أخرى.

ب. عمود الفلاش الكروماتوجرافى (Flash Chromatography (FC)

فى هذه الطريقة يتم استخدام تيار من الهواء أو النيتروجين من أعلى العمود حتى يتم إسراع عملية الفصل وهى تعطى كفاءة فصل متوسطة. يمكن أن يستخدم أدوات معملية بسيطة لتجهيز العمود وإجراء عملية الفصل بهذه الطريقة، عادة ما يكون قطر العمود من 1-5 سم مع وجود صنوبر على نهايته السفلى ويتم ملء العمود إما بالطريقة الرطبة أو الجافة ثم يتم وضع العينة والمذيب ويدفع المذيب بتيار من النيتروجين أو الهواء بضغط حوالى 1 بار فوق الضغط الجوى كما هو موضح فى شكل 8-6. عادة ما تستخدم السليكا جيل ذات قطر الحبيبات 25-100 ميكرومتر كمادة مالئة للعمود فى الكروماتوجرافى العادى أو normal phase chromatography أو بعض المواد الأخرى مثل RP-18 فى الكروماتوجرافى العكسى reversed phase chromatography.

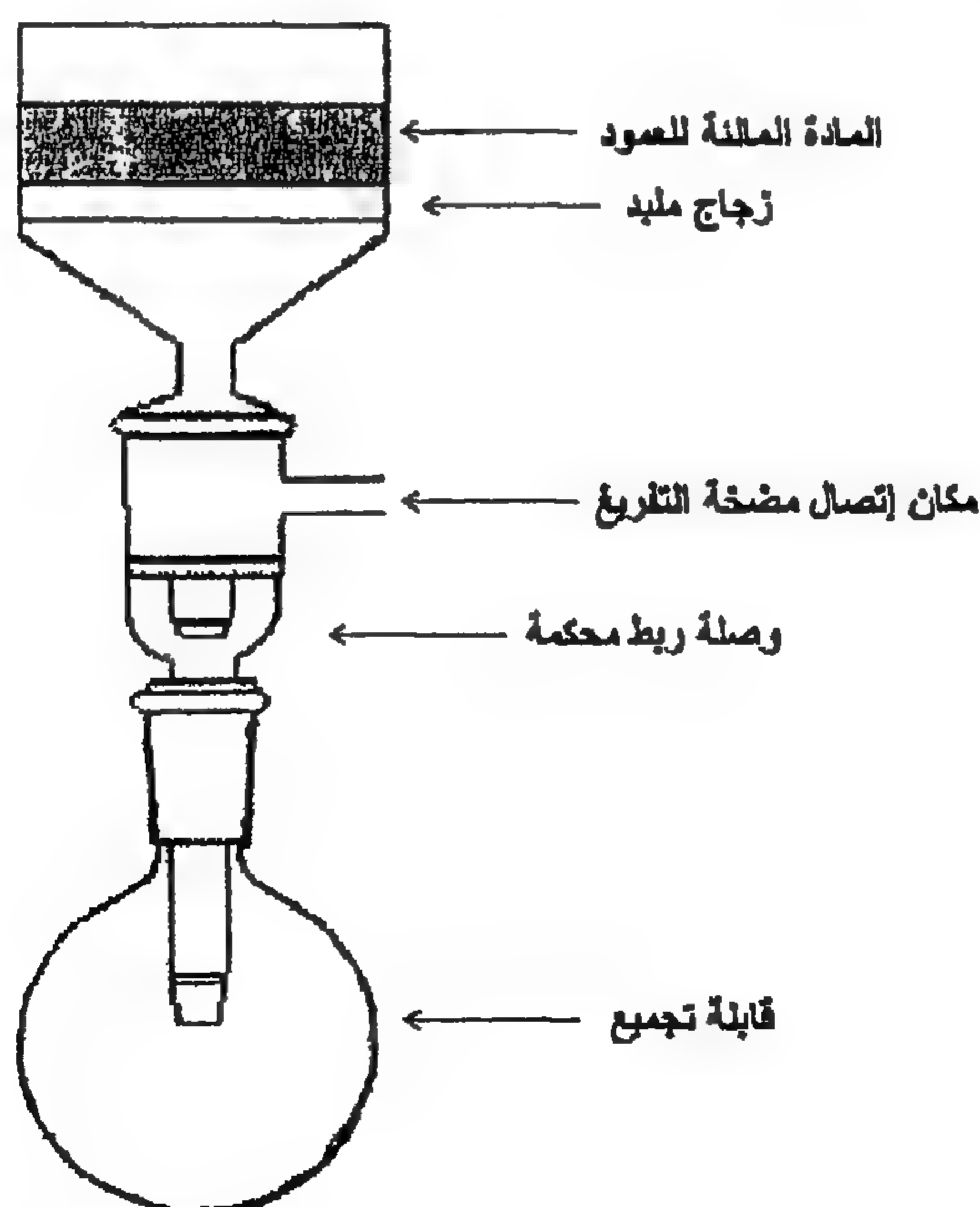


شكل 8-6. عمود الفلاش الكروماتوجرافى.

ج عمود الكروماتوجرافى السائل تحت تفريغ Vacuum Liquid Chromatography (VLC)

فى هذه الطريقة يتم إسرار عملية الفصل باستخدام التفريغ حيث يتصل العمود بمضخة من أسفل وهذه الطريقة شائعة الاستخدام فى الفصل الأولى المبدئى للعينات. حيث تستخدم لفصل مكونات المستخلصات النباتية إلى الجزء غير القطبى والجزء المتوسط القطبية والجزء القطبى. والعمود يكون عبارة عن

قَمع أسفله قرص من الزجاج الملبد (شكل 7-8) ومتصل بإحكام بقابلة زجاجية
 وبه فتحة جانبية تتصل بالمضخة. يتم ملء العمود بالمادة المادصة والتي قد
 تكون السليكا جيل من نفس درجة السليكا المستخدمة في كروماتوجرافى الطبقة
 الرقيقة أو أكسيد الألومنيوم أو قد تكون أى مادة أخرى تستخدم فى
 الكروماتوجرافى المعكوس الوجه أو المقلوب reversed phase
 chromatography . بعد ذلك يتم تطبيق العينة بطريقة متجانسة على قمة
 العمود وتبدأ عملية الإزاحة بالمذيبات تحت تفريغ ، ويمكن هنا استخدام
 المذيبات المتدرجة فى القطبية وكذلك قد يسمح للعمود بالجفاف بعد كل نظام
 للمذيبات بالرغم من أنه يمكن تطبيق كميات من العينة تتراوح بين عدد من
 الجرامات إلى 50 جرام ، إلا أنه يفضل استخدام هذه الطريقة فى فصل
 الكميات الكبيرة.



شكل 7-8. عمود الكروماتوجرافى السائل تحت تفريغ.

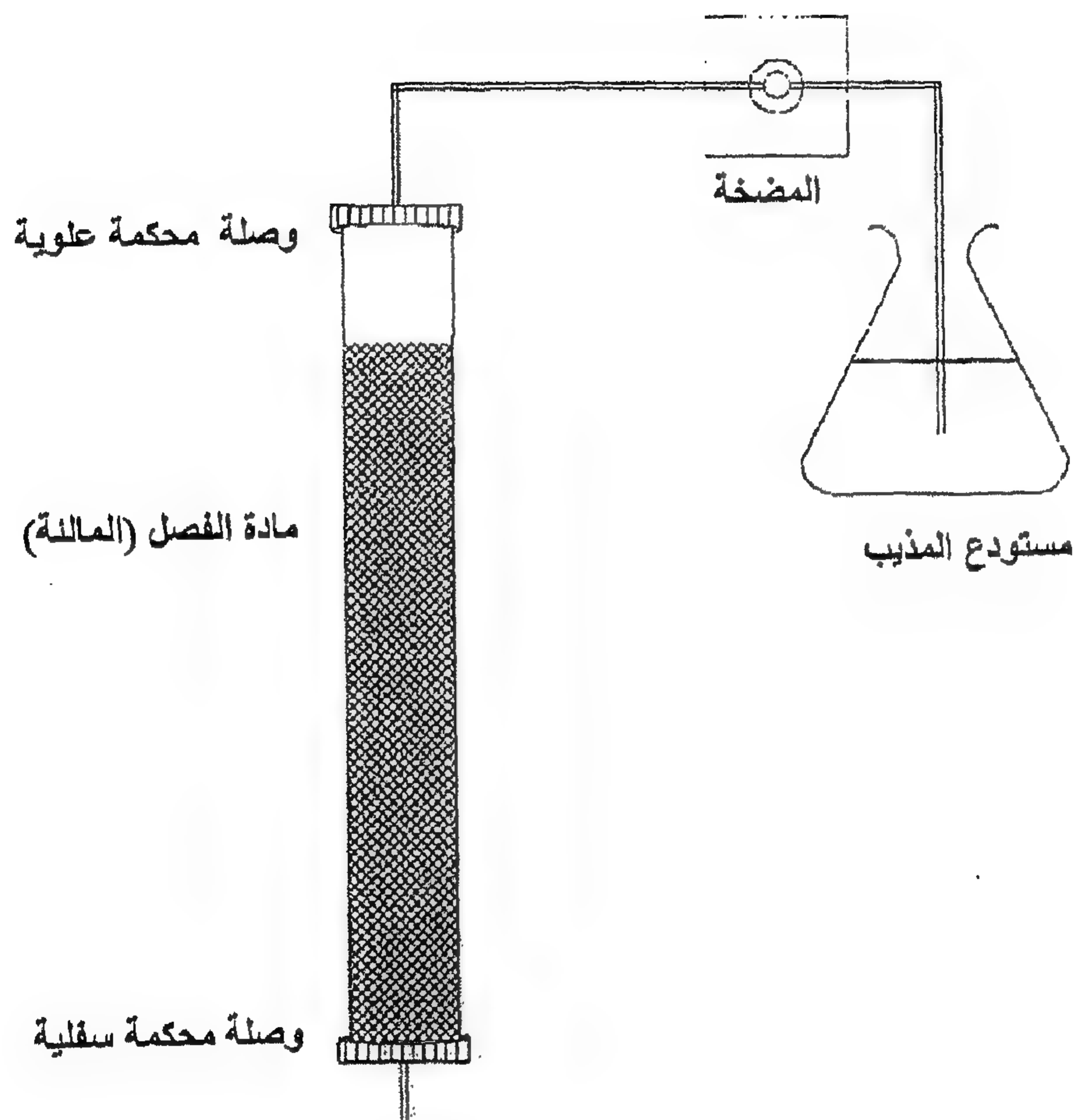
4. كروماتوجرافى السائل منخفض الضغط Low Pressure Liquid Chromatography (LPLC)

فى هذا النوع يمكن استخدام اعمدة الزجاج أو أعمدة الأستانلس ستيل، حيث يوجد أعمدة زجاجية مملوءة جاهزة تجارياً أبعادها تتراوح بين 24 سم \times 1 سم إلى 44 سم \times 3.7 سم مملوءة بالسليكا جيل أو RP-80. وحجم الحبيبات فى حدود من 40 إلى 60 ميكرومتر. هذا النظام يحتاج إلى مضخة لها قدرة تصل إلى 6 بار وكذلك تحتاج إلى نظام حقن للعينة injection system (شكل 8-8). الأعمدة الصغيرة مناسبة لأحجام العينات الصغيرة فى حدود 200 مجم فى حين الأعمدة الكبيرة يمكن أن تتحمل حتى 3 جم. هذه الطريقة مناسبة أكثر لفصل المستخلصات الخام إلى أجزاء أقل فى التعقيد وليس بالضرورة أن تعطى المركبات فى صورة نقية.

5. كروماتوجرافى السائل متوسط الضغط Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)

هنا يتم استخدام أعمدة أكبر فى الحجم وكذلك ضغط أعلى يولد بواسطة مضخة ترددية تعطى ضغط يصل إلى 5-40 بار. ويمكن هنا تطبيق عينات أكبر حجماً تتراوح بين 100 مجم إلى 100 جم بالمقارنة بتلك التى تطبق فى طرق الكروماتوجرافى الأخرى. حجم العينة هنا يقارب حجم العينة التى تطبق فى حالة عمود الكروماتوجرافى المفتوح وعمود الفلاش كروماتوجرافى لكن مع بعض المميزات مثل كفاءة الفصل الجيدة وزمن الفصل القصير. بالمقارنة بطرق الفصل الأخرى فإنه يتم ملء العمود بحجم حبيبات أصغر فى حدود من 25-40 ميكرومتر ويكون معدل السريان أكبر قد يصل إلى 100 مل/دقيقة، وكذلك نسبة تحميل للعينة loading capacity على العمود أكبر فى حدود من 1:25. هذه الطريقة تعطى كفاءة فصل أفضل من الكروماتوجرافى السائل

منخفض الضغط LPLC وأقل من الكروماتوجرافى السائل على الضغط
HPLC.



شكل 8-8. مخطط يوضح عمود كروماتوجرافى السائل منخفض الضغط.

6. كروماتوجرافى السائل على الضغط High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)

استخدام الكروماتوجرافى على الضغط أو على الأداء أحدث طفرة كبيرة
فى عمليات فصل وتنقية المركبات الطبيعية، حيث أن هذه الطريقة يمكن أن

تستخدم فى فصل كميات تتراوح بين المليلجرامات والجرامات والكيلو جرامات، ومن المهم هنا أن نعرف أن HPLC عادة ما يستخدم فى الخطوة النهائية فى عملية التنقية للمركبات الطبيعية، وعليه فإن المركبات التى تطبق غالباً ما تكون كمياتها صغيرة. والسبب فى أن العينات أو المستخلصات الخام لا يجب أن تطبق فى HPLC هو أن حجم حبيبات المادة المألثة للعمود صغير جداً وعليه فهى مرتفعة الثمن لذلك يجب عدم تلويثها بالمستخلصات الخام حتى يتم استخدام العمود المرتفع الثمن لفترات طويلة قد تصل إلى سنوات مما ينتج عنه تقليل التكاليف. كما أن HPLC قدرة كبيرة على فصل المركبات قريبة الشبهه فى التركيب الكيميائى وذات الكميات الصغيرة. لذلك فمن الضرورى أن يتوافر هذا الجهاز فى معامل كيمياء المنتجات الطبيعية. ومن المهم قبل إجراء عمليات الفصل والتنقية بواسطة HPLC أن تجرى بعض العمليات حتى تتم عملية الفصل بطريقة جيدة ولإختيار نظام التشغيل المناسب وحتى تتم عملية الفصل بطريقة إقتصادية، ومن هذه العمليات إختيار نظام المذيبات المناسب وكمية العينة التى تحقق فى كل مرة ومعدل سريان المذيب.

أ. كروماتوجرافى السائل عالى الضغط من نوع Semi-preparative

هذا الجهاز شائع الاستخدام فى فصل العينات النباتية فى معامل المنتجات الطبيعية ويجب هنا التفريق بين جهاز كروماتوجرافى السائل عالى الضغط المستخدم فى التحليل أو analytical HPLC وجهاز كروماتوجرافى السائل عالى الضغط من نوع semi-preparative HPLC حيث أن الأول يكون هام جداً فى التعرف على مكونات عينة مجهولة ولا يستخدم فى عزل المركبات التى فى العينة، أما الثانى فهو يستخدم لفصل مكونات العينة كل مركب على حدة فى صورة نقية. جهاز analytical HPLC فإن الإهتمام فيه يكون على زمن الفصل أو وقت الفصل أو ما يسمى زمن الإحتباس

retention time وكفاءة الفصل resolution ، في حين جهاز semi-preparative HPLC فإن الإهتمام يكون على كمية المادة المفصولة في وحدة الزمن وكذلك درجة النقاوة.

استخدام حجم حبيبات صغيرة جداً في حدود 3 إلى 30 ميكرومتر وضغط عالي يصل إلى 350 بار في جهاز semi-preparative HPLC يعقد من هذا الجهاز ويرفع من ثمنه لكن هذا ينعكس على كفاءة الفصل. وعادة ما تستخدم المواد المألثة للعمود مثل السليكا جيل أو C18 أو C8 . وعادة ما يكون قطر العمود في هذا الجهاز في حدود 0.8 إلى 1 سم وحجم حبيبات المادة المألثة 10 ميكرومتر. وكما ذكر سابقاً فإن semi-preparative HPLC يستخدم في الخطوة الأخيرة في التنقية وله القدرة على فصل وتنقية المركبات القريبة في التركيب جداً، وفي بعض الأحيان النواتج الوسطية في بعض التفاعلات الكيميائية تحتاج إلى تنقية بواسطة semi-preparative HPLC لكن يجب هنا عمل إعداد خاص للعينة قبل حقنها في semi-preparative HPLC حتى لا تلوث المركبات الأخرى مثل القواعد القوية أو الأحماض القوية الموجودة في العينة عمود الفصل في الجهاز.

ب. كروماتوجرافى السائل على الضغط من نوع Preparative HPLC

هذا الجهاز شائع الاستخدام للأغراض التجارية وذلك لقدرته على فصل كميات كبيرة من العينات قد تصل إلى الكيلوجرامات. لذلك فإن القليل من المعلومات متاحة على هذا الجهاز نظراً لطبيعة تطبيقاته في مجال الصناعة. في هذا الجهاز يكون حجم أو أبعاد العمود 5 سم للقطر و 200 سم للطول ويتصل بمضخة ترددية قوية تعطى ضغط يصل إلى 70 بار، ولها القدرة على إعطاء معدل سريان للوجه المتحرك يصل إلى 2000 مل/دقيقة.

7. كروماتوجرافى تيار السائل المستمر Countercurrent chromatography (CCC)

كروماتوجرافى تيار السائل المستمر هو عبارة عن عملية توزيع مستمر بين سائلين غير ممزوجين ولا يوجد فى هذه الطريقة مادة داعمة يحمل عليها الوجه الثابت، لذلك تسمى هذه الطريقة كروماتوجرافى "الكل سائل" all liquid "chromatography". وعليه فإن هذه الطريقة تتميز بعدد من المميزات على طرق الكروماتوجرافى الأخرى.

مميزات طريقة كروماتوجرافى تيار السائل المستمر

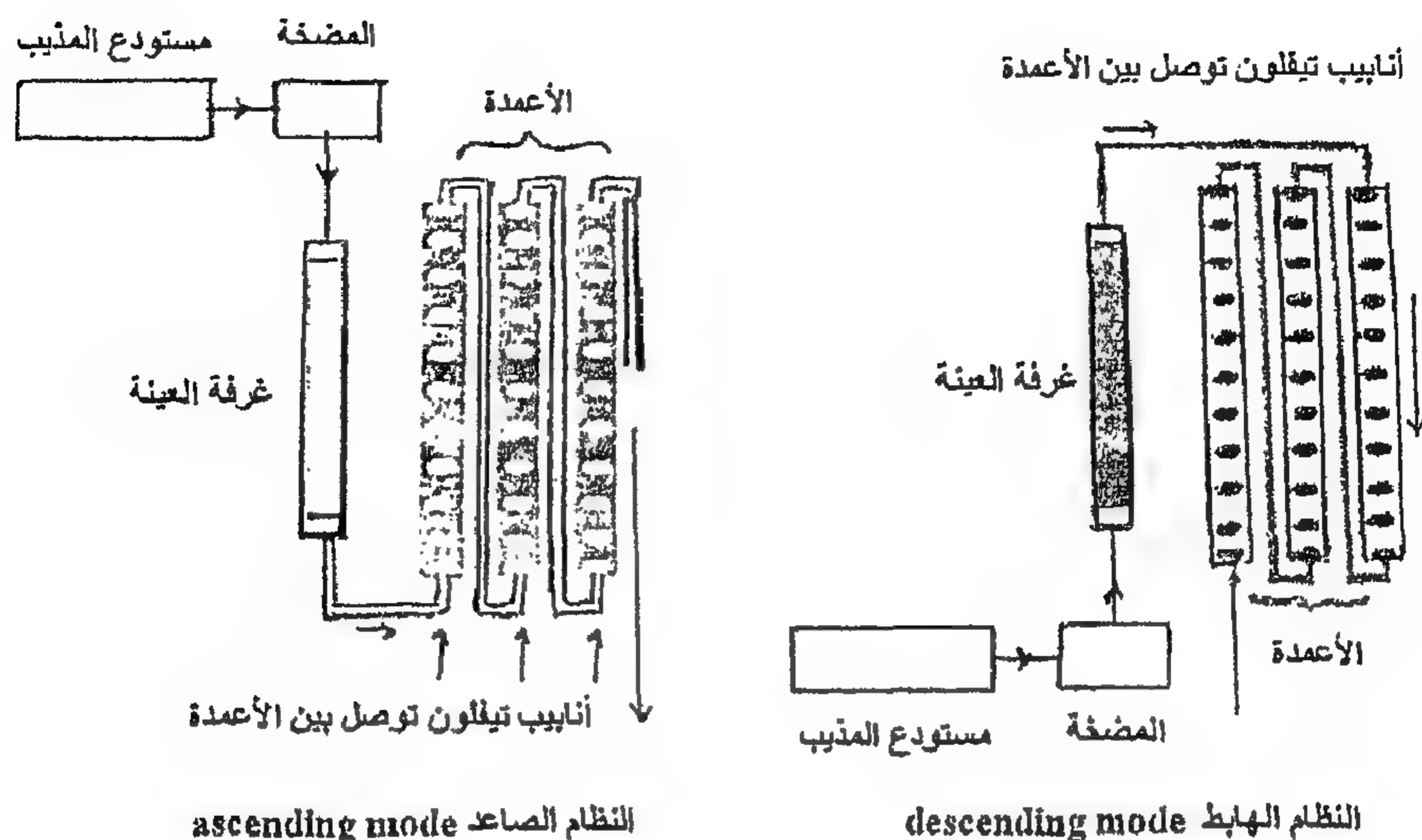
- 1- إستعادة كاملة للعينة المطبقة أى بمعنى لا يحدث فقد فى العينة كما يحدث على الأعمدة فى الطرق الأخرى.
- 2- لا يوجد إدمصاص غير عكسى للعينة على الأعمدة.
- 3- عملية التزيل تكون قليلة جداً أو منعدمة tailing minimizing.
- 4- لا يحدث تحطم للعينة أو تغير فى تركيب العينة.
- 5- يستهلك كميات قليلة من المذيبات.

يمكن فى هذه الطريقة عزل أو فصل كميات تتراوح بين المليلجرامات إلى الجرامات من المخاليط أو المستخلصات الخام. هذه الطريقة تم تطويرها أساساً لعزل وتنقية المركبات الطبيعية. وفى هذه الطريقة يتم توزيع المادة أو العينة المراد فصلها بين نظامين من المذيبات غير الممتزجة ويتم الفصل بناءً على درجة حب المادة لكلا الوجهين أى أن الفصل يعتمد على معامل التوزيع partition coefficient لمكونات العينة بين نظامى المذيبات المكونة للوجهين الثابت والمتحرك.

أ. كروماتوجرافى تيار القطرات السائل Droplet countercurrent chromatography (DCCC)

كروماتوجرافى تيار القطرات السائل تعتمد فكرة على الإمرار المستمر لتيار من قطرات الوجه المتحرك mobile phase خلال الوجه الثابت السائل حتى يحدث توزيع مستمر للعينة بين الوجهين. يتكون جهاز كروماتوجرافى تيار القطرات السائل أو DCCC من حوالى 200 إلى 600 أنبوبة (طول الأنبوبة 60 سم) زجاجية متصلة ببعضها بواسطة أنابيب من التيفلون، حيث يتم ملء الأعمدة أولاً بالوجه الثابت السائل وبعد ذلك تحقق العينة ثم يتم ضخ الوجه المتحرك للعمود الأول والذي يكون تيار من القطرات تمر خلال الوجه الثابت. وبناءً على إختيار نظام المذيبات للوجه الثابت والمتحرك فإن تيار القطرات إما أن يكون صاعداً ascending mode و إما أن يكون هابطاً descending mode خلال الأعمدة كما هو موضح فى شكل 8-9.

إختيار نظام المذيبات المستخدم فى الوجهين الثابت و المتحرك هام جدا حيث يتوقف عليه نجاح عملية الفصل بواسطة DCCC وعادة ما يتكون نظام المذيبات من ثلاث أو أربع مذيبات ترج مع بعضها جيداً فى قمع فصل ثم تترك لينفصل إلى طبقتين وتستخدم إحدى الطبقتين كوجه ثابت والأخرى كوجه متحرك. يوجد لهذه الطريقة بعض العيوب مثل أنها بطيئة حيث أنها تستغرق من أربع إلى خمس أيام أو ربما أكثر، ومحدودية إختيارات نظام المذيبات التى تستخدم فى هذه الطريقة.



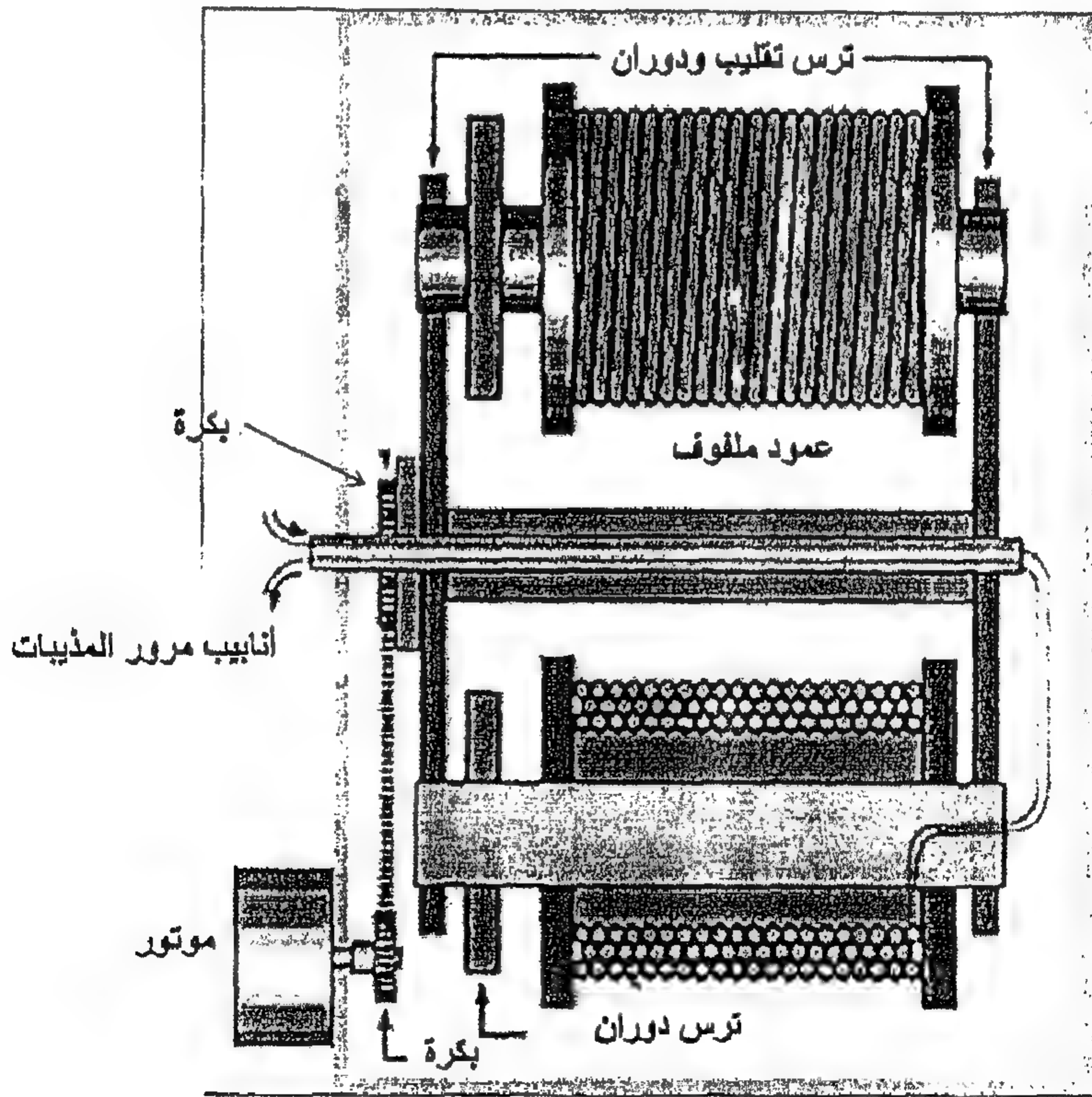
شكل 8-9. رسم يوضح إتجاه تيار القطرات في أجهزة كروماتوجرافى تيار القطرات السائل أما صاعداً ascending وإما هابطاً descending.

ب. كروماتوجرافى التوزيع السائل ذو الطرد المركزى Centrifugal partition chromatography (CPC)

فى هذه الطريقة يتم استخدام قوة الطرد المركزى فى إسرار توزيع العينة بين الوجهين الثابت والمتحرك لذلك فهى طريقة سريعة عن DCCC وهى عبارة عن عملية توزيع مستمر للعينة بين الوجهين غير الممتزجين، ويتم إختيار نظام المذيبات معتمداً على إختبارات كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة TLC. ويوجد نوعين من الأجهزة تتبع هذه الطريقة الأول أجهزة اللفائف الدوارة Rotating coil instruments والثانى أجهزة الخراطيش الدوارة Cartridge instruments.

1. أجهزة اللقائف الدوارة Rotating coil instruments

فى هذه الأجهزة يوجد محور مركزى تدور حوله لفة كبيرة من الأنابيب الرفيعة التى تستخدم فى عملية الفصل التى تحتوى نظام المذيبات وتطبق فيها العينة ، يوجد العديد من الأجهزة التى تعتمد فكرتها على هذه الطريقة لكن أشهرها هو جهاز كروماتوجرافى قطرات السائل عالى السرعة High speed countercurrent chromatography (HSCCC) (شكل 8-10) ، وهو يتكون من أنبوية من التيفلون قطرها من 1.6 مم إلى 2.6 مم ملفوفة حول بكرة. وهذه البكرة تدور بسرعة تتراوح بين 700 إلى 800 دورة فى الدقيقة.

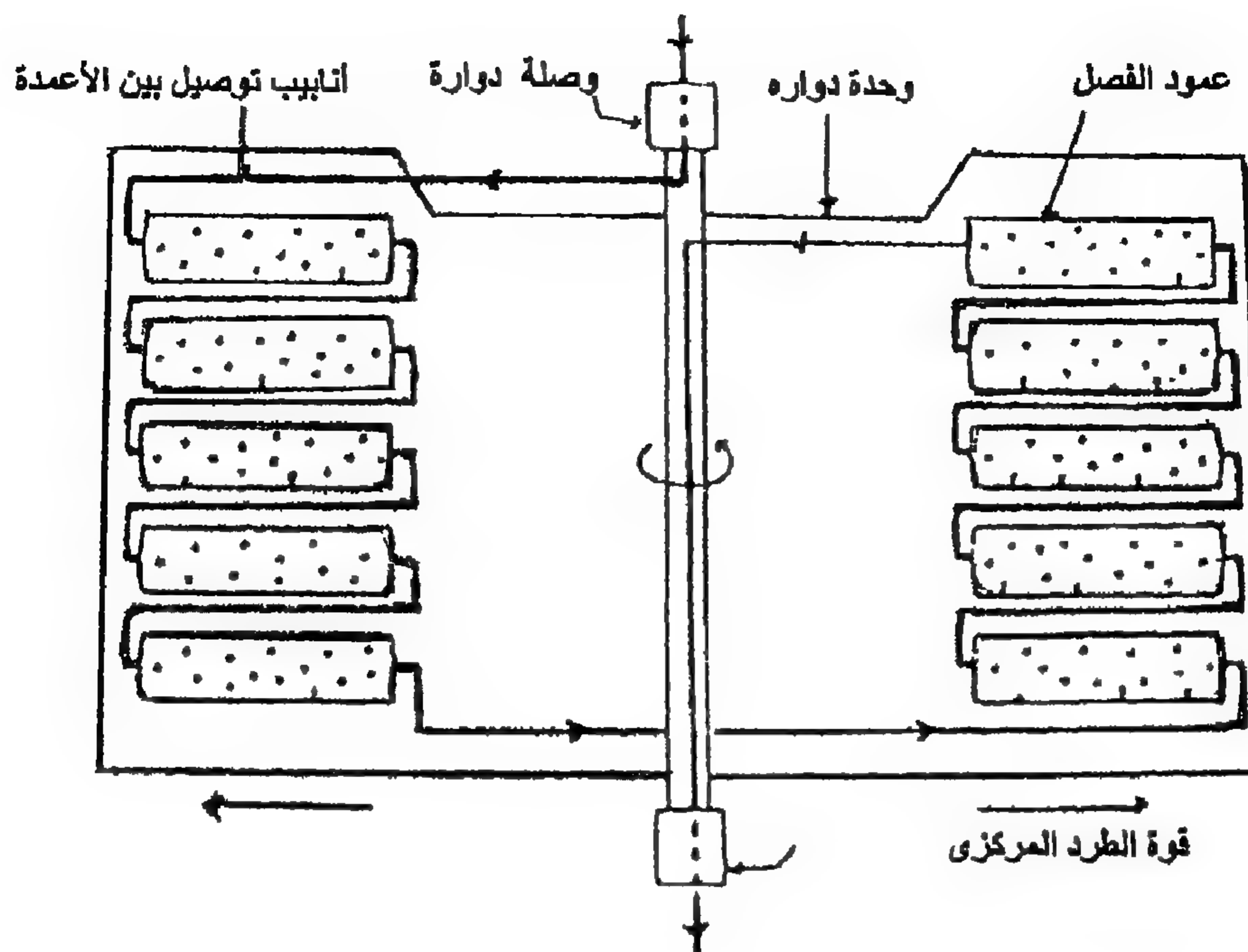


شكل 8-10. جهاز كروماتوجرافى قطرات السائل عالى السرعة High speed countercurrent chromatography (HSCCC).

هذا الدوران القوى يسبب رج قوى جداً للعينة مما يساعد على سرعة توزيع العينة بين الوجه الثابت والوجه المتحرك مما يجعل عملية الفصل تتم بأقل كمية من المذيب أى حوالى 350 مل كافية لعملية الفصل. وعند تشغيل الجهاز يتم أولاً ضخ الوجه الثابت السائل حتى يتم ملء الأنبوبة ثم بعد ذلك يضخ الوجه المتحرك مع البدء فى تشغيل الحركة أو السرعة وبعد بدء خروج الوجه المتحرك بشكل منتظم يتم حقن العينة، وعادة ما تذاب العينة فى مخلوط من الوجه الثابت والوجه المتحرك.

2. أجهزة الخراطيش الدورا Cartridge instruments

تتكون هذه الأجهزة من مجموعة من الخراطيش موضوعة حول محيط محور دوران حيث يكون محورها الطولى موازى لإتجاه الدوران كما فى شكل 8-11، الوصلات بين هذه الخراطيش تكون من أنابيب التيفلون الضيقة. أثناء دوران الجهاز يتم أولاً ضخ الوجه الثابت حتى يملء الجهاز ثم يلى ذلك ضخ الوجه المتحرك حتى يبدأ خروج الوجه المتحرك فقط من الجهاز ثم تحقق العينة. يمكن التحكم فى سرعة دوران الجهاز لكن غالباً السرعة العالية تعطى فصل أفضل ويتولد عنها ضغط عالى، وأغلب عمليات الفصل تتم على سرعة 1000 دورة فى الدقيقة.



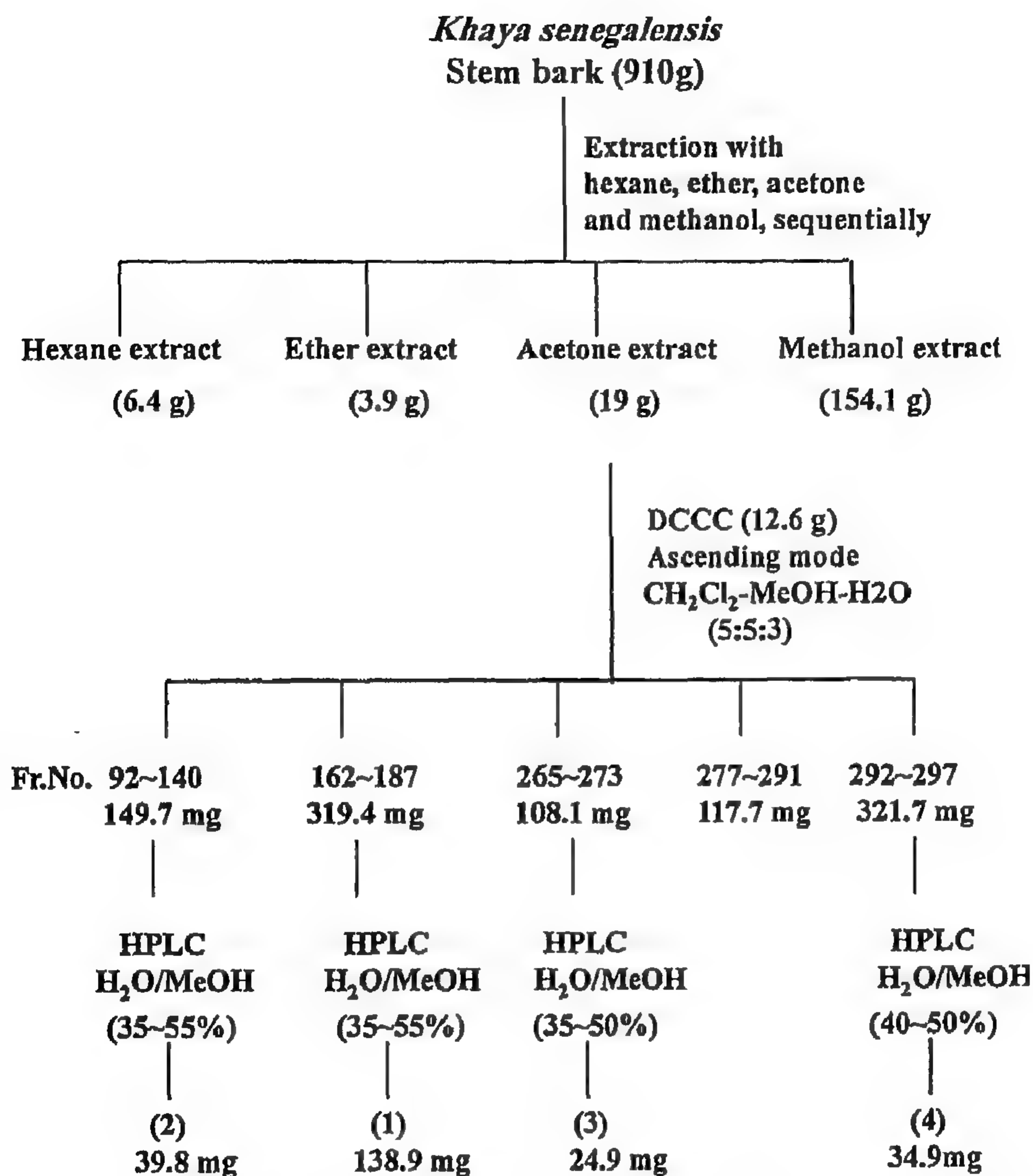
شكل 8-11. رسم توضيحي لجهاز الخراطيش الدوارة Cartridge
instruments.

8. تكامل طرق الفصل الكروماتوجرافي Combination of separation methods

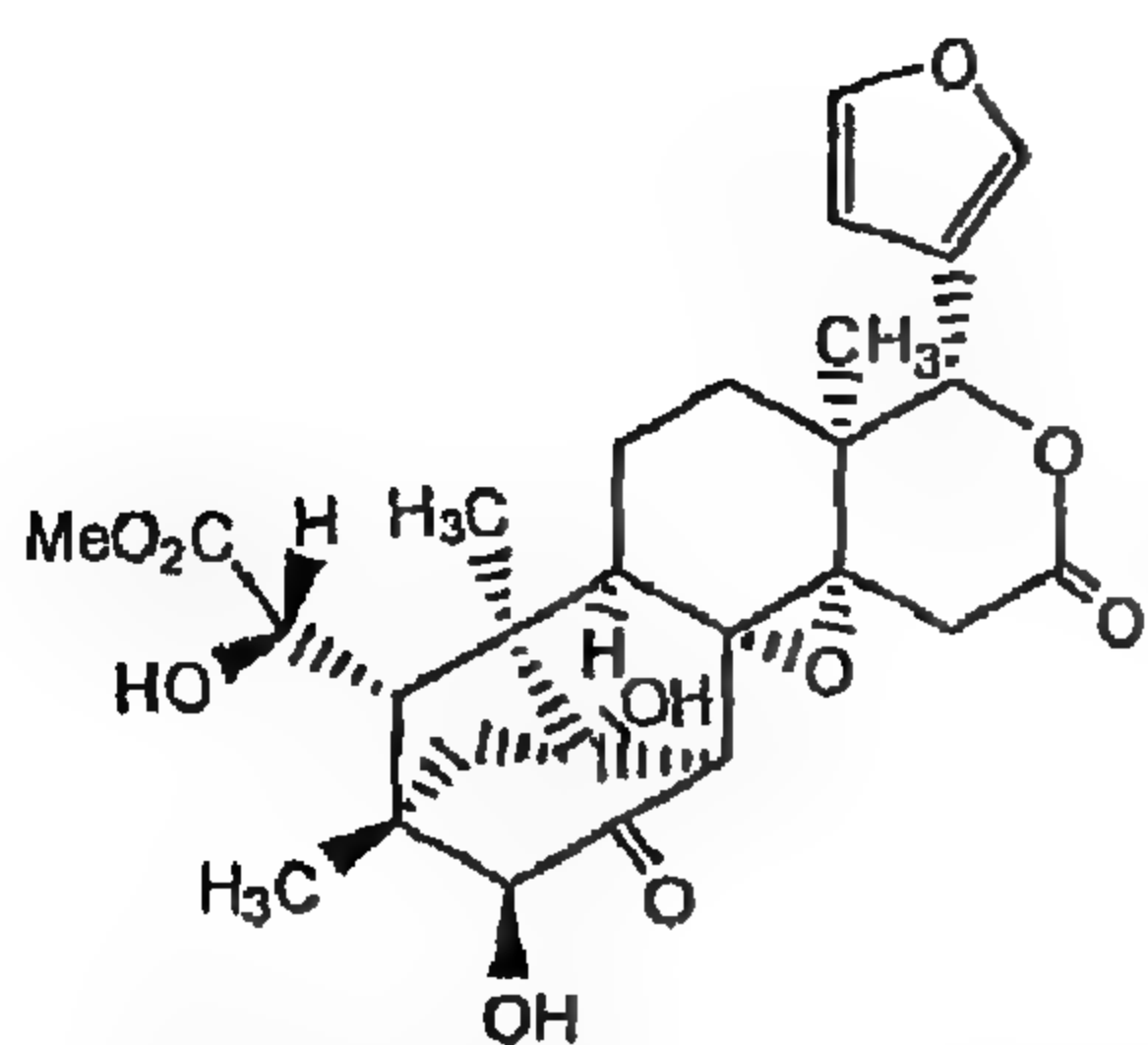
لا توجد طريقة كروماتوجرافي واحدة لها القدرة على حل مشاكل فصل وتنقية المركبات من المستخلصات النباتية، لكن عادة ما يتم استخدام أكثر من طريقة حتى يتم الحصول على المركبات في صورة نقية. بالرغم من أنه في بعض الأحيان يمكن الحصول على المركبات في صورة نقية باستخدام خطوة أو خطوتين لطريقة معينة، لكن في الغالب تستخدم أكثر من طريقة حتى نحصل على المركبات النقية من المستخلصات الخام للنباتات. بالطبع هناك العديد من الاختيارات لوضع طرق الفصل الكروماتوجرافي مع بعضها في نظام فصل وتنقية المركبات من مستخلص معين، لكن في الحقيقة هناك العديد من

المعوقات تحد من هذه الاختيارات مثل طبيعة المركبات المراد تنقيتها خاصة درجة القطبية وكذلك طبيعة الشوائب الموجودة بالعينة المراد فصلها وكذلك طرق الكروماتوجرافى المتاحة.

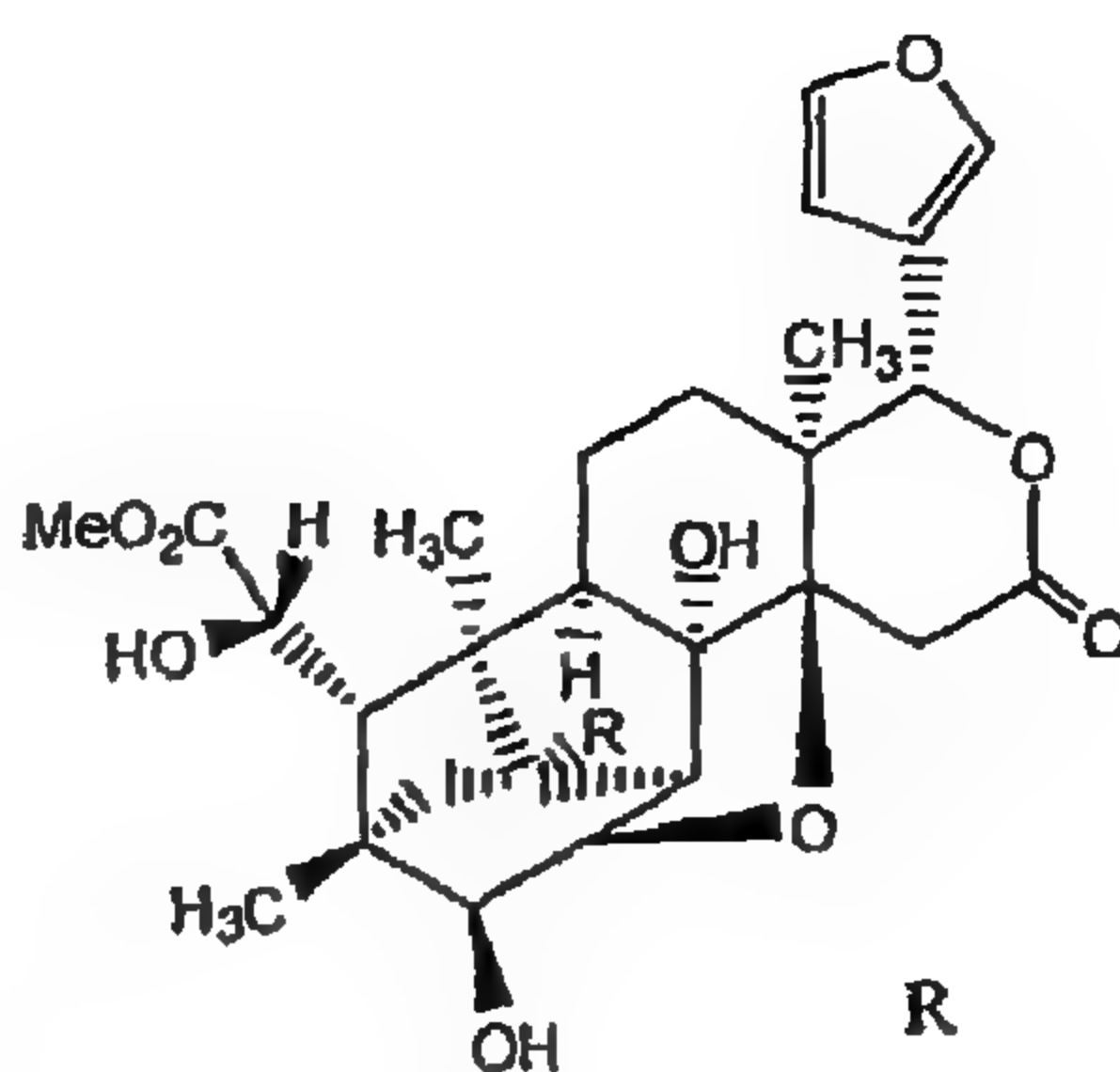
عملياً يوجد أكثر من طريقة لوضع طرق الفصل مع بعضها البعض للحصول على المركبات النقية من مستخلص نبات معين بكفاءة عالية منها على سبيل المثال استخدام كروماتوجرافى تيار القطرات السائل DCCC مع كروماتوجرافى السائل على الضغط HPLC (شكل 8-12) لعزل مركبات الليمونيدات limonoids من نبات الكايا *Khaya senegalensis* وتركيبها الكيماوى موضح فى شكل 8-13 مثال آخر هو استخدام كل من عمود السليكا جيل المفتوح CC مع كل من كروماتوجرافى الطبقة الرقيقة PTLC و مع كروماتوجرافى السائل على الضغط HPLC لفصل 10 مركبات من الليمونيدات limonoids من نبات الكايا *Khaya ivorensis* (شكل 8-14) والتركيب الكيماوى لهذه المركبات موضح فى شكل 8-15، كما هو واضح فإن هناك العديد من الطرق الأخرى التى يمكن أن تستخدم فى تكامل لإجراء عملية التنقية.



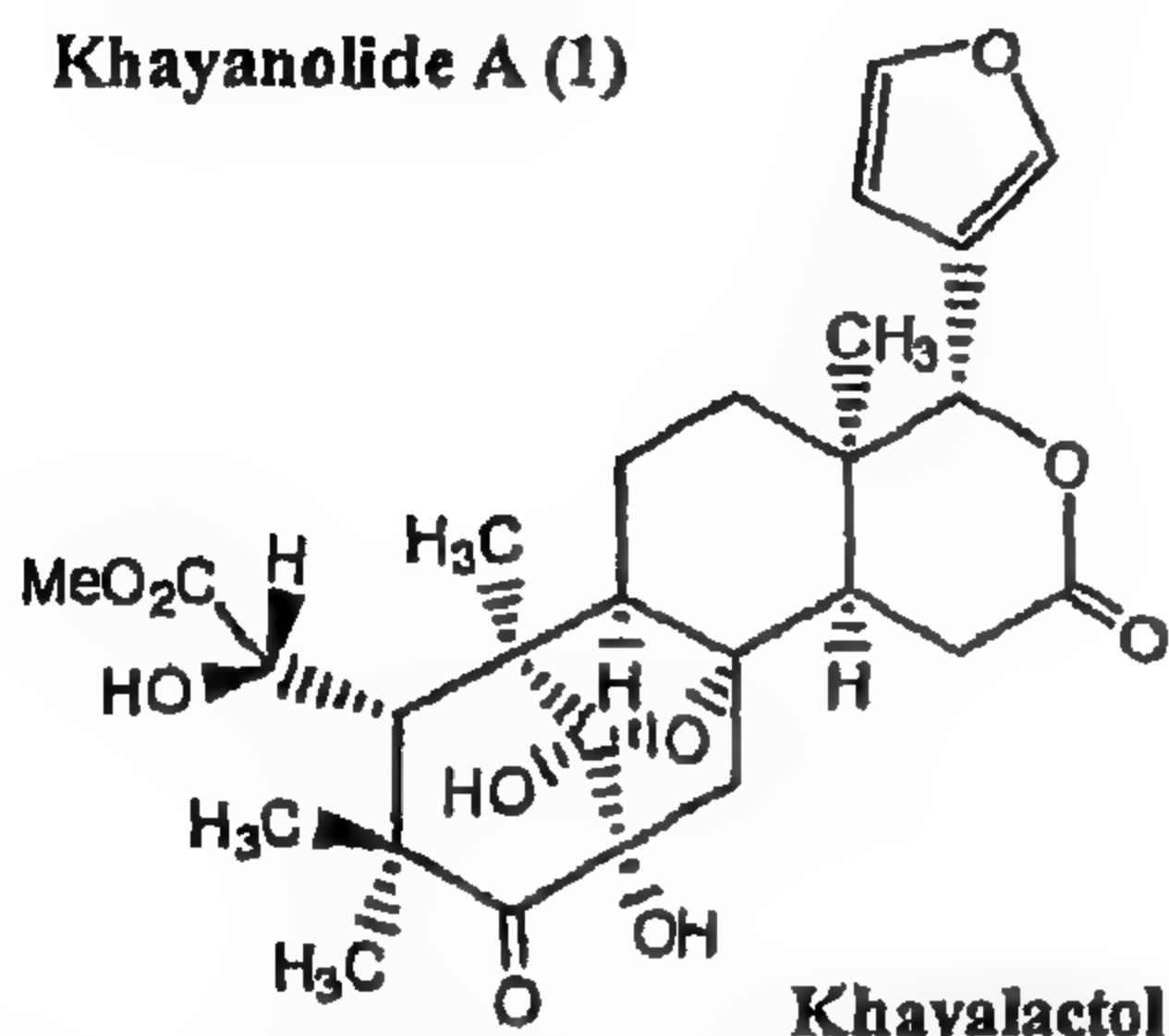
شكل 8-12. عزل مركبات الليمونيدات limonoids من نبات الكايا *Khaya senegalensis* باستخدام التكامل بين طريقتي كروماتوجرافي تيار القطرات السائل DCCC مع كروماتوجرافي السائل عالي الضغط HPLC.



Khayanolide A (1)

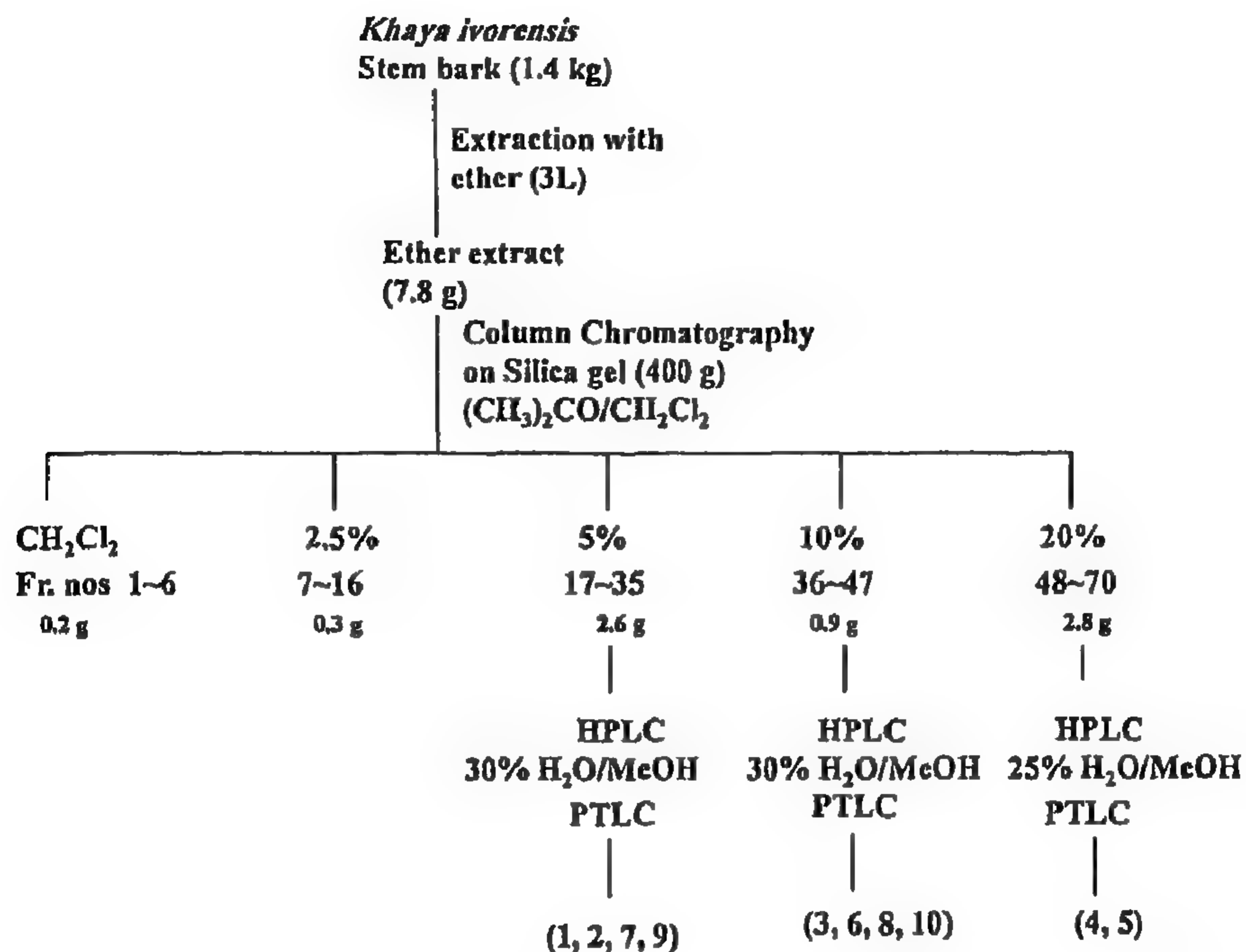


Khayanolide B (2): $R = \text{OH}$
 1-O-Acetylkhayanolide (3): $R = \text{OCOCH}_3$

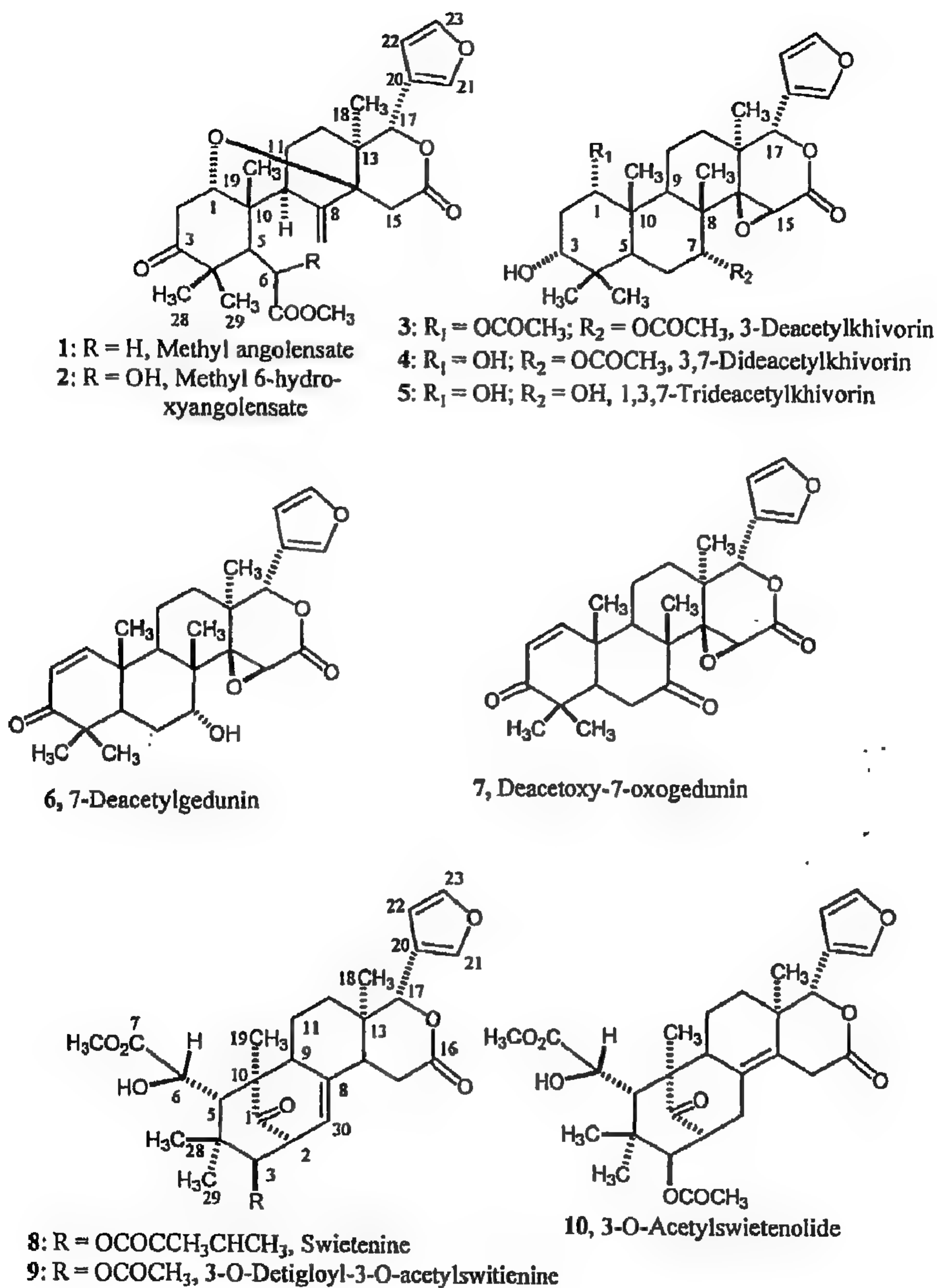


Khayalactol (4)

شكل 8-13. التركيب الكيميائي لمركبات الليمونيدات limonoids المعزولة من نبات الكايا *Khaya senegalensis*.



شكل 8-14. عزل مركبات الليمونيدات limonoids من نبات الكايا *Khaya*
ivorensis باستخدام العمود الكروماتوجرافي CC وكروماتوجرافي
الطبقة الرقيقة PTLC و HPLC.



شكل 8-15. التركيب الكيميائي لمركبات الليمونيدات limonoids المعزولة من نبات الكايا *Khaya ivorensis*.

المراجع

- Abdelgaleil, S. A. M. and Nakatani, M. (2003) Antifeeding activity of limonoids from *Khaya senegalensis*. J. Appl. Entomol. 127, 236-239.
- Abdelgaleil, S. A. M., Hashinaga, F. and Nakatani, M. (2005) Antifungal activity of limonoids from *Khaya ivorensis*. Pest Manag. Sci, 61, 186-190.
- Braithwaite, A. and Smith, F. J. (1995) Chromatographic Methods. 5 ed., Kluwer Academic Publishers.
- Brown, P. and Hartwick, R. A. (1989) High Performance Liquid Chromatography Wiley, New York.
- Brown, P. R. (1990) High performance liquid chromatography—past developments, present status, and future trends. Anal. Chem. 62, A995–A1014.
- Chiou, F. Y., Kan, P., Chu, I.-M., and Lee, C.-J. (1997) Separation of taxol and cephalomannine by countercurrent chromatography. J. Liquid Chromatogr. Rel. Technol. 20, 57–61.
- chromatographic techniques for the preparative isolation of anthocyanins applied on blackcurrant (*Ribes nigrum*) fruits. J. Chromatogr. A 825, 89–95.
- Craig, L. C. and Craig, D. (1956) Techniques in Organic Chemistry, vol. III, Separation and Purification (Weissberger, A. ed.), Interscience Publishers Inc. New York, Part I pp. 247–254.
- de Neue, U. (1997) HPLC Columns: Theory, Technology and Practice. Wiley, New York.

- Droque, S., Rolet, M.-C., Thie'baut, D., and Rosset, R. (1992) Separation of pristinamycins by high-speed countercurrent chromatography, I. Selection of solvent system and preliminary preparative studies. *J. Chromatogr.* 593, 363–371.
- Ettre, L. S. (2001) (ed.) *Milestones in the Evolution of Chromatography*. ChromSource Inc., Portland.
- Eurby, M. R. and Petersson, P. (2003) Chromatographic classification and comparison of commercially available reversed-phase liquid chromatographic columns using principle component analysis. *J. Chromatogr. A* 994, 13–26.
- Froytlog, C., Slimestad, R., and Andersen, O. M. (1998) *Combination of*
- Gehrke, C. W. (2001) (ed.) *Chromatography—a century of discovery 1900–2000*, in *Journal of Chromatography Series*. vol. 64, Elsevier, Amsterdam.
- Hostettman, K., Hostettman, M., and Marston, A. (1986) *Preparative Chromatography Techniques: Applications in Natural Product Isolation*. Springer-Verlag, Berlin, Germany, pp. 37–39.
- Issaq, H. J. (2001) (ed.) *A Century of Separation Science*. Marcel Dekker, New York.
- Ito, Y. (1986) High-speed countercurrent chromatography. *CRC Crit. Rev. Anal. Chem.* 17, 65–143.
- Mandava, N. B. and Ito, Y. (1982) Separation of plant hormones by countercurrent chromatography. *J. Chromatogr.* 247, 315–325.

- Marston, A. and Hostettmann K. (2006) Developments in the application of counter-current chromatography to plant analysis. *J. Chromatogr. A* 1112, 181-194.
- Mazzei, J. L. and d'Avila, L. A. (2003) Chromatographic models as tools for scale-up of isolation of natural products by semi-preparative HPLC. *J. Liquid Chromatogr. Relat. Technol.* 26, 177-193.
- Merck Handbook (1980) Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography. E. Merck, Darmstadt, Germany.
- Robards, K., Haddad, P., and Jackson, P. (1994). Principles and Practice of Modern Chromatographic Methods. Academic, Elsevier, Amsterdam.
- Salituro, G. M. and Dufresne, C. (1998) Isolation by low-pressure column chromatography, in *Natural Products Isolation*, 1 ed. (Cannell, R. J. P., ed.), Humana Press, New Jersey.
- Sarker, S.D., Latif, Z., and Gray, A.I. (Eds) (2006) *Natural Products Isolation, Methods in Biotechnology 20, Second Edition*, Humana Press, Totowa, NJ.
- Sethi, N., Anand, A., Sharma, A., Chandrul, K. K. Jain, G. and Srinivasa, K. S. (2009) High speed counter current chromatography: A support-free LC technique. *J. Pharm. BioAllied Sci.* 1, 8-15.
- Snyder, L. R., Kirkland, J. J., and Glajch, J. L. (1997) *Practical HPLC Method Development*, 2 ed., John Wiley and Sons, New York.

- Snyder, L. R., Kirkland, J. J., and Glajch, J. L. (1997). Practical HPLC Method Development. Wiley, New York.
- Staneck, J. L. and Roberts, G. D. (1974). Simplified approach to identification of aerobic actinomycetes by thin-layer chromatography. *Appl. Microbiol.* 28, 226–231.
- Tyihak, E., Mincsovics, E., and Kalasz, H. (1979) New planar liquid chromatographic technique: overpressured thin layer chromatography. *J. Chromatogr.* 174, 75–81.
- Wagner, H. and Bladt, S. (1996). Plant Drug Analysis—A Thin Layer Chromatography Atlas. Springer-Verlag, Berlin.
- Warner, M. (1990) Pioneers in gas chromatography. *Anal. Chem.* 62, A1015–A1017.
- Wu, C.-S. (2003) Handbook of Size Exclusion Chromatography and Related Techniques. Marcel Dekker, New York.
- Zhang, M., Stout, M. J., and Kubo, I. (1992) Isolation of ecdysteroids from *Vitex strickeri* using RLCC and recycling HPLC. *Phytochemistry* 31, 247–250.

تقدير التركيب الكيميائي للمركبات الطبيعية النباتية الجديدة

Structure elucidation of new plant natural products

1. مقدمة

غالباً ما يواجه القائمين بدراسة كيمياء المنتجات الطبيعية النباتية تحديان كبيران، الأول هو كيفية عزل المركبات الطبيعية النباتية في صورة نقية وهو ما تكلمنا عنه بشيء من التفصيل في الباب السابق من طرق الفصل والتنقية المختلفة للمركبات الطبيعية، التحدي الآخر وهو التعرف على وتقدير التركيب الكيميائي للمركبات المعزولة النقية. وعملية التعرف على التركيب الكيميائي هي عملية معقدة وتحتاج للعديد من البيانات والقياسات باستخدام أجهزة الطيف المختلفة spectroscopic methods ، كما تحتاج هذه العملية إلى خبرات واسعة في قراءة النتائج المتحصل عليها من الأجهزة وتحويل هذه النتائج إلى تركيب كيميائي وكذلك التأكد من أن المركب أو مقترح التركيب المتحصل عليه صحيحاً.

عملية التعرف وتقدير التركيب الكيميائي تعتبر فن وهي عملية في غاية الصعوبة خاصة على المبتدئين في هذا المجال من الطلاب والدارسين وللتعرف على التركيب نحتاج إلى العديد من المعلومات و البيانات من أجهزة الطيف المختلفة. ومن أهم الأجهزة التي تستخدم في التعرف على المركبات جهاز الرنين النووي المغناطيسي Nuclear Magnetic Resonance

(NMR) ، وأجهزة الأشعة تحت الحمراء (IR) ، وأجهزة الأشعة فوق البنفسجية (UV) ، وكذلك أجهزة مطياف الكتلة Mass Spectroscopy (MS). هذا بالإضافة إلى بعض البيانات والمعلومات الأخرى مثل نوع البلورات المتكونة للمركب في المذيبات المختلفة ودرجة الغليان ونقطة الانصهار ودوران الضوء المستقطب. كل جهاز من هذه الأجهزة يعطى معلومة أو عدد من المعلومات عن التركيب الكيميائي للمركب تحت الدراسة ، تجمع هذه المعلومات وتكاملها أو وضعها معاً يتيح لنا فى النهاية التعرف على المركب بصورة صحيحة. من المهم أيضاً هنا أن نرجع إلى المراجع العلمية المعنية لمقارنة البيانات المنشورة فى الدوريات العملية مع النتائج المتحصل عليها ، ومن خلال ذلك يمكن معرفة ما إذا كان المركب جديداً أو معروفاً وكذلك يسهل التعرف على بعض أجزاء من المركب وكذلك يمكن معرفة المجموعة التى يتبع لها المركب تحت الدراسة.

فى هذا الباب سوف نتناول بشيء من التفصيل فكرة كل جهاز من أجهزة الطيف ومكوناته ودوره فى التعرف على التركيب الكيميائي للمركب وشكل البيانات أو الأطياف spectrum المتحصل عليها من كل من هذه الأجهزة.

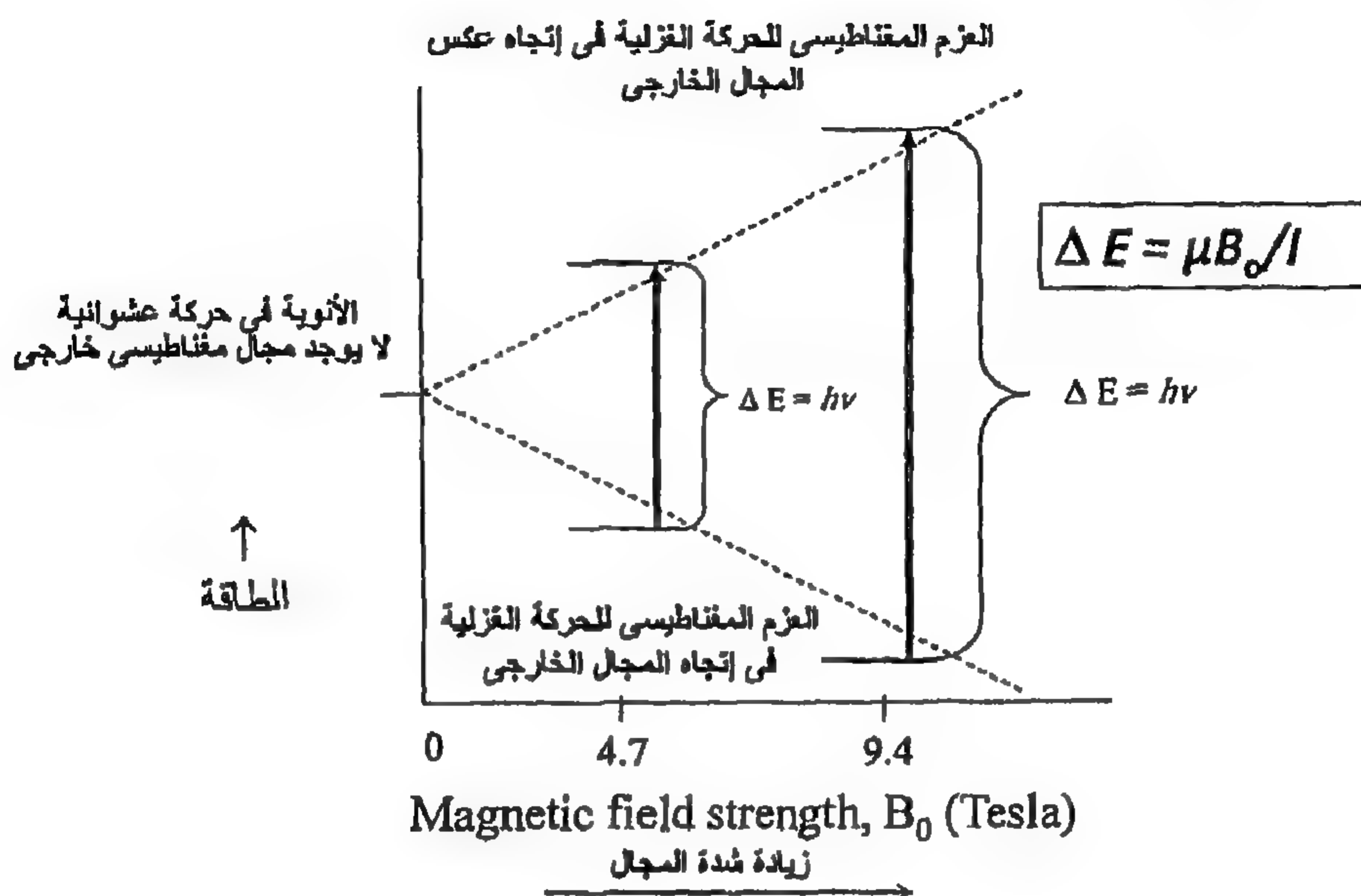
2. جهاز الرنين النووى المغناطيسى Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

التحليل بأجهزة الرنين النووى المغناطيسى أحدث ثورة فى التعرف على المركبات وتقدير التركيب الكيميائي لها، حيث أن النتائج المتحصل عليها من الجهاز أو الطيف spectrum يعطى معلومات تجيب على العديد من الأسئلة حول ذرات الهيدروجين والكربون فى المركب مثل : ما نوع ذرات الهيدروجين أو الكربون الموجودة فى المركب ، وأين تقع هذه الذرات فى الجزيء ، وما هو نوع الذرات المجاورة ، فمثلاً فى حالة الرنين النووى المغناطيسى لذرات

الهيدروجين أو البروتون ^1H NMR فإن المعلومات المتحصل عليها من الجهاز تجيب على أسئلة مثل ما هو عدد أنواع ذرات الهيدروجين في الجزيء، وكم ذرة من كل نوع، وما هي نوع الذرات المجاورة لها، وما طريقة تأثير هذه الذرات المجاورة. وأما في حالة ذرات الكربون ^{13}C NMR فإنه نعرف من خلاله عدد أنواع ذرات الكربون وكم عدد كل نوع وما هي أنواع الذرات المجاورة، وكنتيجة لذلك يتم التعرف الكامل على ذرات الهيدروجين والكربون الموجودة في المركب والمجاميع الفعالة وطريقة ترتيب الذرات في الجزيء مما يسهل التعرف الكامل على الجزيء أو المركب.

من المعروف أنه لا يمكن قياس كل ذرات العناصر باستخدام جهاز الرنين النووي المغناطيسي، حيث أن أنوية ذرات العناصر التي لها عدد مغزلي يساوي $1/2+$ ($I = +1/2$) Spin quantum number والتي ينتج عن الحركة المغزلية Spinning motion لها حول محورها عزم مغناطيسي (magnetic moment) وهو كمية لها قيمة ولها إتجاه. ومن أنوية الذرات التي لها هذه الخاصية الهيدروجين ^1H والكربون ^{13}C والفلوريد ^{19}F والفوسفور ^{31}P وهذه الذرات التي يمكن قياسها في أجهزة الرنين النووي المغناطيسي، بالرغم من ذلك فإن أهم الذرات التي تقاس في أجهزة الرنين هي الهيدروجين والكربون. هذه الأنوية والتي لها ($I = +1/2$) Spin quantum number يكون لها مستويان من طاقة العزم المغناطيسي والتي تكون في حركة عشوائية، وعند وضع هذه الذرات في مجال مغناطيسي خارجي يترتب هذان المستويان من الطاقة بحيث يكون أحدهما في إتجاه المجال المغناطيسي الخارجي والمستوى الآخر في إتجاه عكس إتجاه المجال الخارجي (شكل 9-1) وينشأ متسويان واضحان للطاقة يسمح للأنوية بامتصاص أشعة الراديو فتظهر في صورة إشارة في أجهزة الرنين النووي المغناطيسي. أما الذرات الأخرى مثل ^{32}S و ^{16}O و ^{12}C فلها عدد كمي مغزلي يساوي صفر ($I = 0$)، لذا فهي ليس لها حركة

مغزلية ولا عزم مغناطيسي ولا يمكن قياسها في أجهزة الرنين النووي المغناطيسي NMR.



شكل 9-1. انفصال مستويات الطاقة الخاصة بالحركة المغزلية للأنوية في وجود مجال مغناطيسي خارجي.

أولاً: الرنين النووي المغناطيسي لذرة الهيدروجين ^1H NMR

تعتبر قياسات ذرة الهيدروجين في الرنين النووي المغناطيسي أكثر القياسات أهمية وأكثرها قدرة على إعطاء معلومات عن المركب تحت الدراسة حيث أنها تعطي صورة كاملة عن أنواع ذرات الهيدروجين والذرات المجاورة لها وكذلك المجاميع الفعالة في المركب والروابط المزدوجة والثلاثية والحلقات والذرات الغريبة مثل الأكسجين والنيتروجين والكبريت والهالوجينات وغيرها حيث تؤثر هذه الذرات على الانتقال الكيميائي لذرات الهيدروجين أو مكان تواجدتها في الطيف أو الإسبكتروم. وهناك عدد من المعلومات يتم التحصل

عليها من طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون أو ذرة الهيدروجين ^1H NMR ومنها:

1- عدد إشارات الهيدروجين Number of signals الموجودة في طيف المركب ومنها يمكن معرفة عدد ذرات الهيدروجين.

2- مكان الإشارة في الطيف والتي يعبر عنها بالانتقال الكيميائي بالجزء في المليون δ ppm , Chemical shift.

3- شدة الإشارة intensity of signals أو المساحة تحت الإشارة وهو يعبر عن عدد ذرات الهيدروجين في كل إشارة.

4- أنقسام الإشارة أو ازدواج الإشارة - splitting of signals or spin-spin coupling وهو يعطى فكرة عن عدد ونوع ذرات الهيدروجين المجاورة للإشارة.

أ. الانتقال الكيميائي (δ) Chemical shift

هو مكان ظهور الإشارة في الطيف مقارنة بالمادة المرجعية وهي التتراميثايل سيلان Tetramethyl silane (TMS) ، ويقاس الانتقال الكيماوى للبروتون بالهرتز (Hertz, cps) وعند التعبير عنه بالهرتز Hz يكون دالة على قوة أو شدة المجال المغناطيسى الخارجى، و حيث أنه من الشائع استخدام أجهزة رنين مغناطيسى بقوة مغناطيسيات مختلفة لذلك من المفضل استخدام وسيلة التعبير عن الانتقال الكيميائى chemical shift لا تعتمد على قوة المغناطيس ويمكن عمل ذلك بقسمة قيمة الانتقال الكيميائى على تردد المغناطيس، وحيث أن قيمة الانتقال الكيميائى تكون صغيرة جداً أقل من 500 هرتز بالمقارنة بقوة المغناطيس والتي تصل إلى 100 مليون

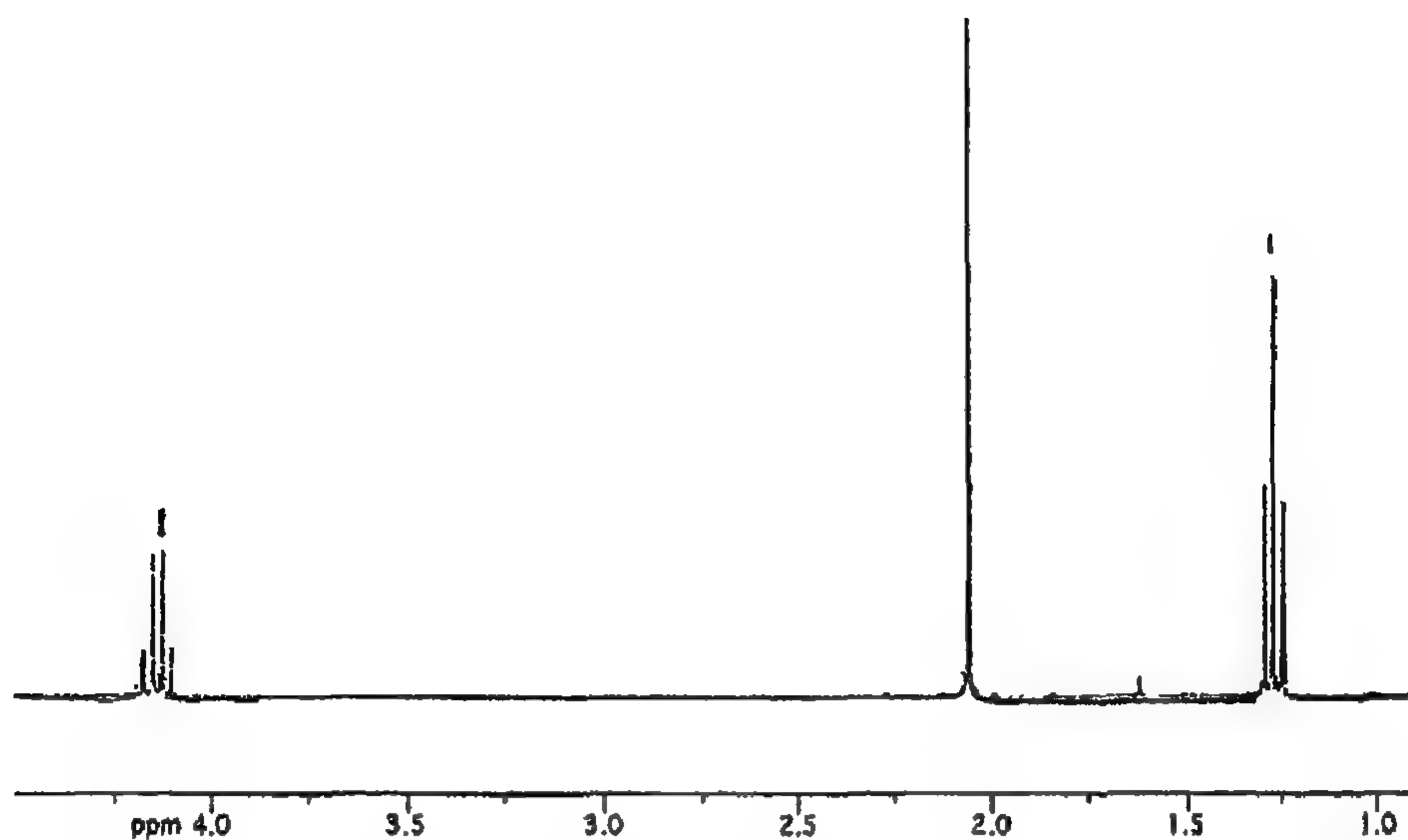
هرتز لذلك من المناسب التعبير عن الانتقال الكيميائي (δ) بالجزء في المليون ppm كما في المعادلة التالية:

$$\frac{\text{الانتقال الكيميائي للإشارة من TMS } \times 10^6}{\text{تردد مقاطيس الجهاز بالهرتز}} = (\delta)(\text{ppm})$$

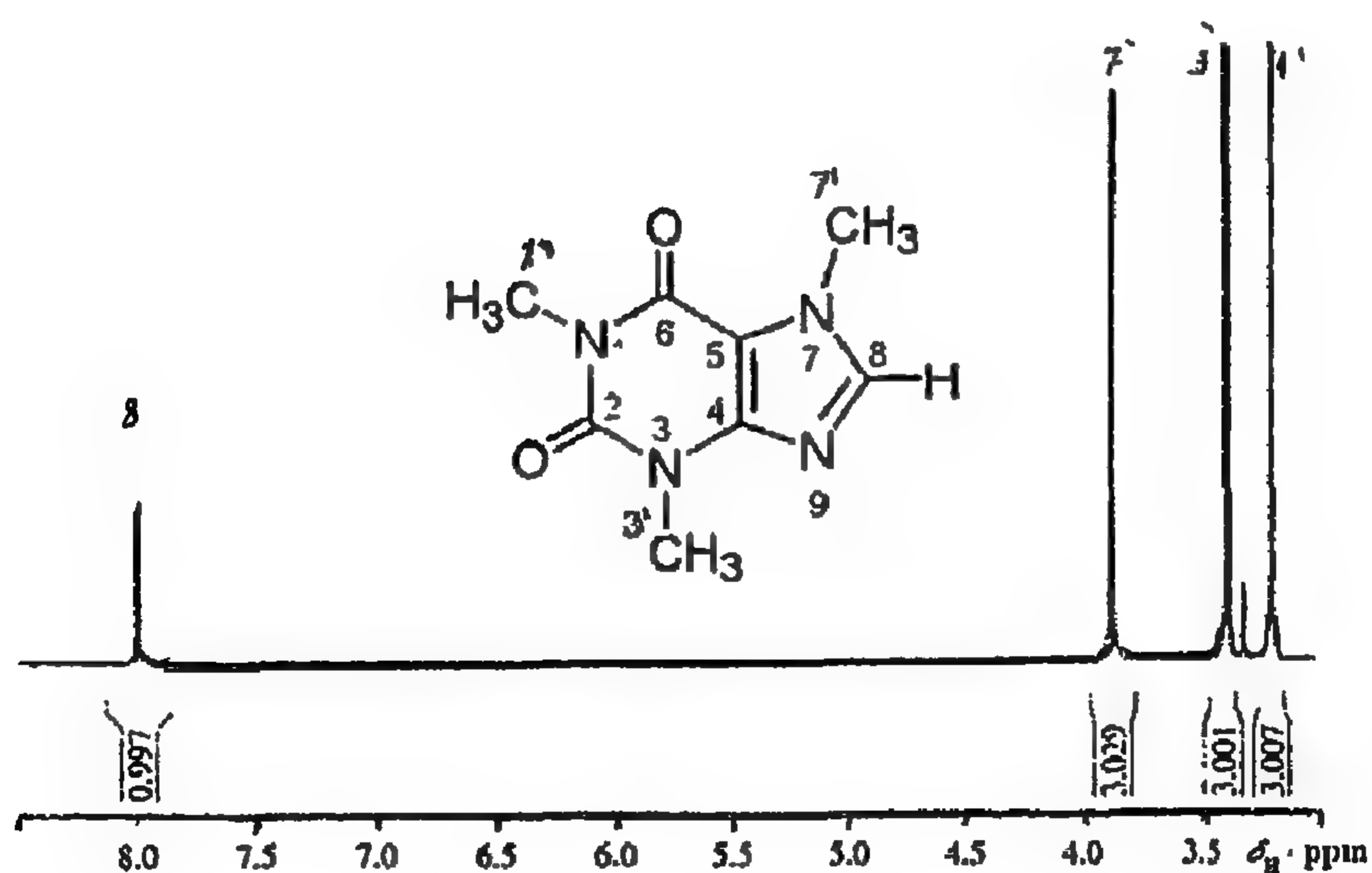
قيمة الانتقال الكيميائي هامة جداً ومميزة لكل نوع من ذرات الهيدروجين في كل مجموعة من المركبات ولا تعتمد على قوة المغناطيس أو قوة جهاز الرنين النووي المغناطيسي وعادة ما توضع قيم الانتقال الكيميائي في جداول موضحاً فيها نوع المذيب المستخدم في تحضير العينة وقوة الجهاز مما يسهل الرجوع إليها عند دراسة التعرف على المركبات الجديدة، جدول 1-9 يوضح مثال لقيم الانتقال الكيميائي لذرات الهيدروجين في المجاميع الكيميائية المختلفة. كما يوضح شكل 2-9 و 3-9 أطيف الرنين النووي المغناطيسي لمركبي الإثيل أسيتيت والكافيين على الترتيب، ونلاحظ أن طيف مركب الإيثايل أسيتيت به ثلاث إشارات أو signals واحدة انتقال كيميائي (δ) تساوي 1.2 جزء في المليون لمجموعة الميثيل وأخرى عند واحدة انتقال كيميائي (δ) تساوي 2 جزء في المليون لمجموعة الإيثايل وثلاثة عند انتقال كيميائي (δ) تساوي 4.1 جزء في المليون لمجموعة الميثيلين.

جدول 9-1. قيم الانتقال الكيميائي لذرات الهيدروجين فى المجاميع المختلفة
للأنواع المختلفة للمركبات

Type of Chemical Hydrogen	Chemical shift (δ)	Type of Chemical Hydrogen	Chemical shift (δ)
(CH ₃) ₄ Si	0	RCOCH ₂ R	2.2-2.6
RCH ₃	0.8-1.0	RCOOCH ₃	3.7-3.9
RCH ₂ R	1.2-1.4	RCOOCH ₂ R	4.1-4.7
R ₃ CH	1.4-1.7	RCH ₂ I	3.1-3.3
R ₂ C=CRCHR ₂	1.6-2.6	RCH ₂ Br	3.4-3.6
RC \equiv CH	2.0-3.0	RCH ₂ Cl	3.6-3.8
ArCH ₃	2.2-2.5	RCH ₂ F	4.4-4.5
ArCH ₂ R	2.3-2.8	ArOH	4.5-4.7
ROH	0.5-6	R ₂ C=CH ₂	4.5-5.0
RCH ₂ OH	3.4-4	R ₂ C=CHR	5.0-5.7
RCH ₂ OR	3.3-4	ArH	6.5-8.5
R ₂ NH	0.5-5	RCHO	9.5-10.1
RCOCH ₃	2.1-2.3	RCOOH	10.0-13.0



شكل 9-2. طيف الرنين النووي المغناطيسي لمركب الإيثيل أسيتيت
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$.



شكل 9-3. طيف الرنين النووي المغناطيسي للكاfeين على 400 ميغاهرتز
 في مذيب الدايميثايل سلفوكسيد $\text{DMSO}-d_6$.

وعادة ما يتم استخدام مادة التتراميثيل سيلان أو $(\text{CH}_3)_4\text{Si (TMS)}$ حيث يضاف كمية قليلة منها إلى العينة قبل القياس وفي الغالب يكون موجودة داخل المذيب بنسبة 0.03% حجم/حجم. ويوجد في هذه المادة 12 بروتون متكافئة ، ولذلك فهي تظهر عند صفر على δ scale ، حيث أنه عملياً من الصعب أن نجد أن المركبات العضوية تحتوى هذا العدد من البروتونات المتكافئة. ومن أسباب إختيار مادة التتراميثيل سيلان كمرجع ما يلي:

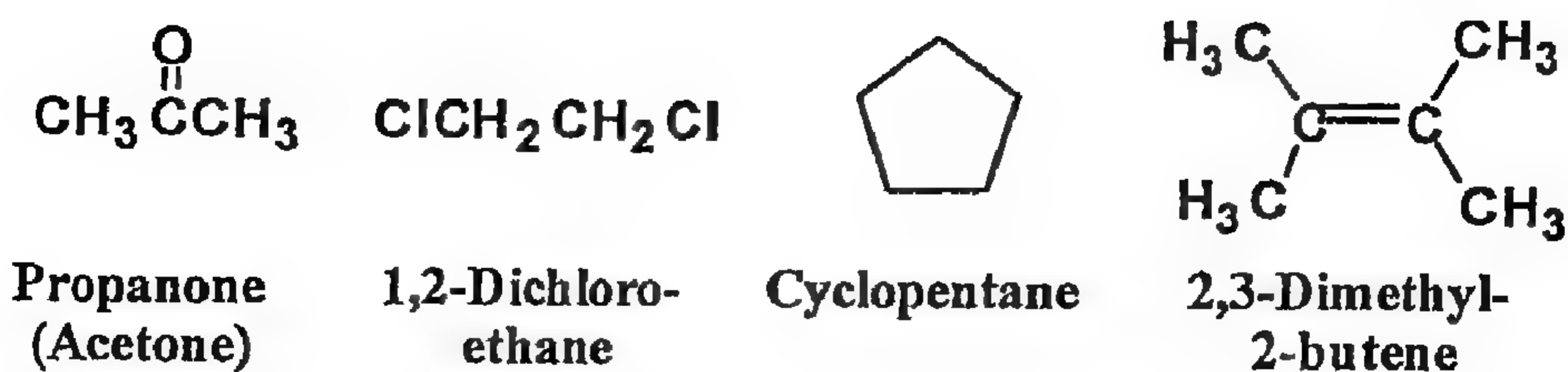
- 1- تحتوى على 12 بروتون متكافئة لذلك فهي حساسة جداً للقياس بمعنى أن كمية قليلة تعطى إشارة واضحة.
- 2- تعطى إشارة واحدة أو أحادية single signal.
- 3- السليكون أقل من الكربون في خاصية سحب الإلكترونات electornegativity لذلك البروتونات في منطقة ذات كثافة عالية من الإلكترونات وعليه يحدث حجب shield عالى جداً لذلك تظهر البروتونات في مكان في الطيف من النادر أن يحدث لبروتونات أخرى الإمتصاص فيه.
- 4- تعتبر خاملة نسبياً.
- 5- درجة التطاير العالى فدرجة الغليان 27°م وعليه يمكن أن تتطاير بسهولة من العينة بعد القياس.

ب. الإنتقال الكيميائي للبروتونات المتكافئة وغير المتكافئة Chemical shift for equivalent and non-equivalent protons

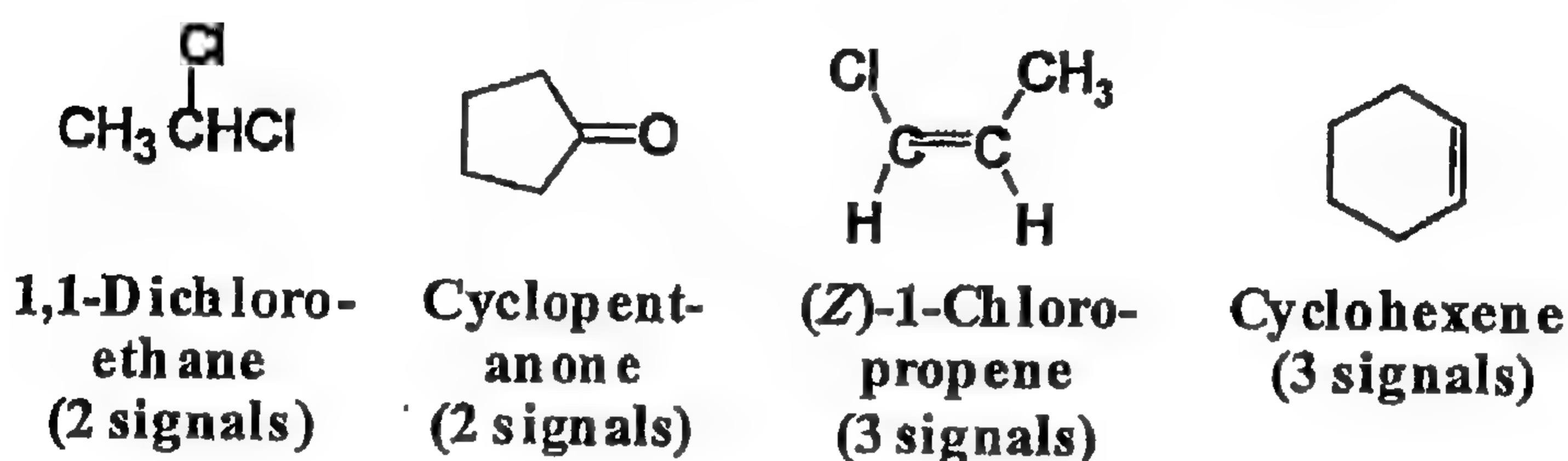
أثنين أو أكثر من البروتونات التى لها نفس الظروف البيئية والألكترونية يكون لها نفس الإنتقال الكيميائي δ وتعطى إشارة signal واحدة وتسمى بروتونات متكافئة equivalent protons. فمثلاً مركبات الأسيتون acetone و 1,2-dichloroethane و cyclopentane و 2,3-dimethyl-2-

butene في شكل 4-9 فإن كل منها يحتوى على نوع واحد أو حزمة واحدة من البروتونات المتكافئة لذا فهي تعطى إشارة واحدة عند قياسها في جهاز ^1H NMR ، أما المركبات 1,1-dichloroethane و cyclopentanone في شكل 5-9 فهي تحتوى على مجموعتين من البروتونات المتكافئة لذلك فهي تظهر إشارتين أو 2 signals مختلفة في الانتقال الكيميائي عند قياسها في جهاز ^1H NMR ، أما مركبات (Z)-1-chloropropene و cyclohexene (شكل 5-9) فتحتوى على ثلاث مجموعات من البروتونات المتكافئة لذا فهي تظهر ثلاث إشارات مختلفة في الانتقال الكيميائي عند قياسها في أجهزة ^1H NMR.

والسؤال الآن هو كيف يمكن معرفة أن البروتونات متكافئة وتعطى إشارة واحدة عند قياسها في أجهزة الرنين النووي المغناطيسى، فنجد أن البروتونات المتكافئة في التفاعلات الكيميائية هي بروتونات لها نفس الانتقال الكيميائي . فعلى سبيل المثال اذا كان هناك مركب يحتوى على عدد معين من ذرات الهيدروجين ولمعرفة أنها متكافئة يتم إستبدال ذرات الهيدروجين بمجموعة أخرى في كل مرة ذرة هيدروجين واحدة فإذا كان المركب الناتج مع كل إستبدال هو نفس المركب فهذا يعنى أن هذه البروتونات متكافئة ، فإذا نظرنا إلى المركب P-xylene نجد أنه يعطى 2 إشارة 2 signals في NMR واحدة لست بروتونات الخاصة بمجموعتى الميثيل وواحدة لأربع بروتونات الخاصة بحلقة البنزين وعند إستبدال ذرة واحدة من أى من ذرات الهيدروجين الخاصة بمجموعتى الميثيل فإن المركب الناتج يكون واحداً ونفس الكلام ينطبق على ذرات الهيدروجين الخاصة بالحلقة العطرية كما هو موضح في شكل 6-9.



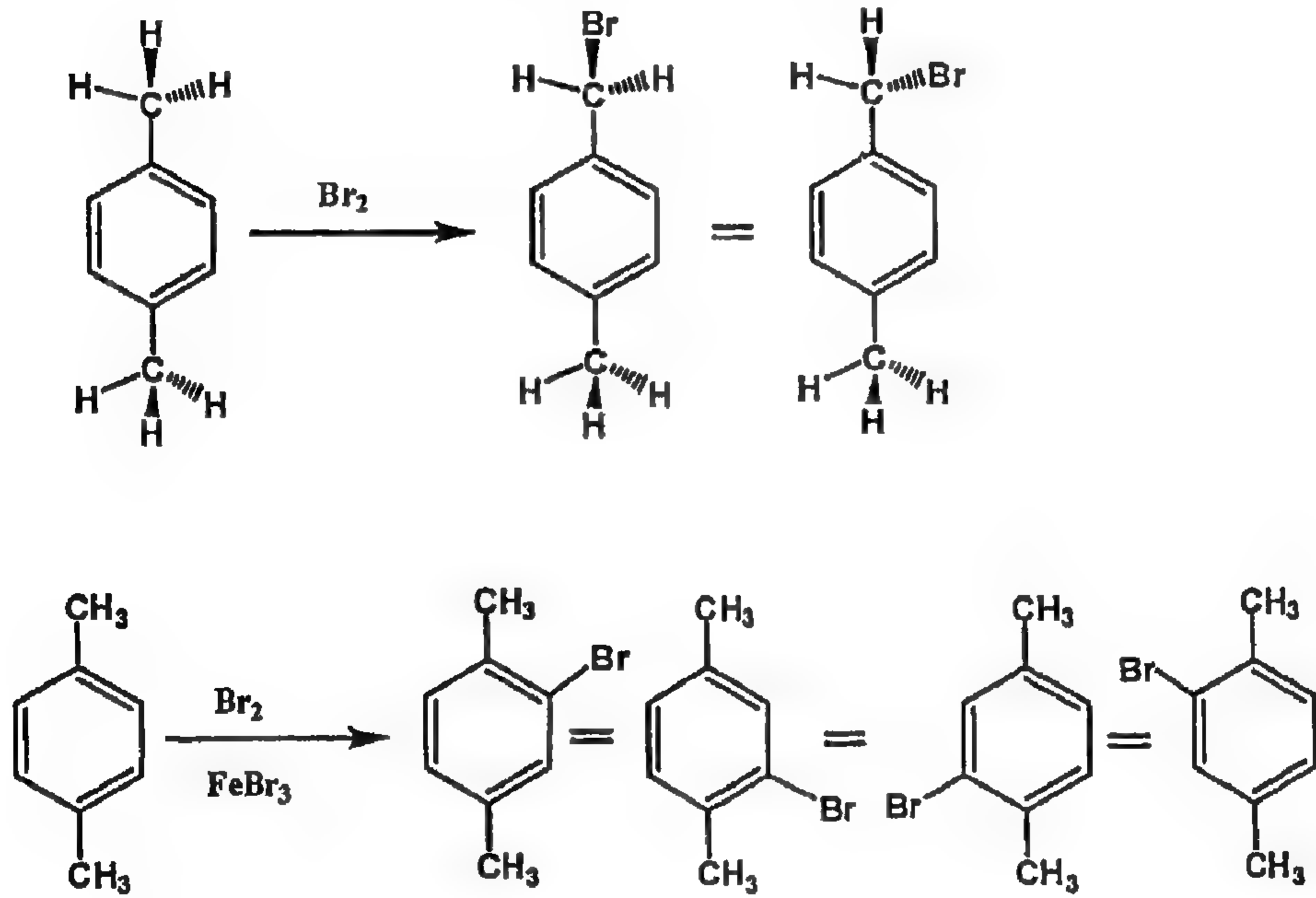
شكل 9-4. أمثلة لمركبات تحتوي على مجموعة واحدة من ذرات الهيدروجين المتكافئة ويظهر لها إشارة وحيدة single signal في ^1H NMR .



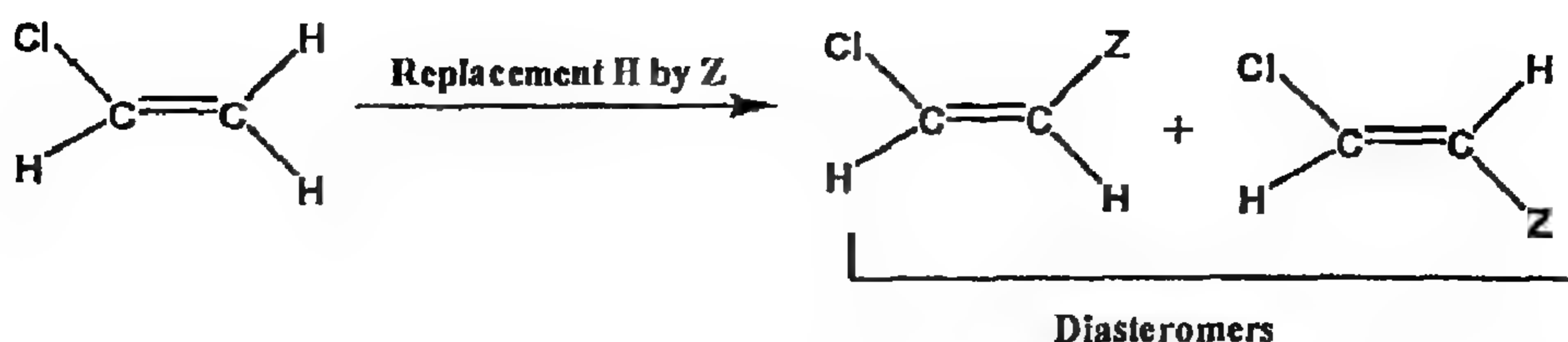
شكل 9-5. أمثلة لمركبات تحتوي على أكثر من مجموعة من البروتونات المتكافئة ويظهر لها أكثر من إشارة في ^1H NMR .

مثال آخر يوضح البروتونات المتكافئة يظهر في حالة كون أن هناك أكثر من بروتون على ذرة كربون واحدة وعند إستبدال أى منهما بمجموعة أخرى فإذا أعطت مشابه صورة مرآة enantiomers فهذان البروتونان متكافئان ويعطيا إشارة واحدة في NMR ، أما إذا كان هناك بروتونان على ذرة كربون واحدة وعند إستبدال أحدهما بمجموعة أخرى تعطى مشابه ليس صورة مرآة diastereomers فإن هذان البروتونان غير متكافئان ويظهرا في صورة 2 إشارة 2 signals في NMR . وذلك كما في حالة chloromethene حيث تظهر له ثلاث إشارات في NMR كما هو موضح في شكل 9-7. وهذا هو السبب في أن مجموعة الميثيلين الطرفية في العديد من المركبات تظهر لها 2 إشارة في NMR .

وفي غالبية المركبات العضوية يظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركبات محتوياً على العديد من الإشارات signals وعلى قيم مختلفة من الانتقال الكيميائي بعضها لبروتونات متكافئة والأخرى لبروتونات غير متكافئة وتختلف درجة تعقيد الطيف باختلاف عدد البروتونات في المركب والانتقال الكيميائي لهذه البروتونات ، لذا يجب توخي الدقة عند قراءة طيف المركبات العضوية حتى لا تعطى معلومات خاطئة عن المركبات تحت الدراسة.



شكل 9-6. البروتونات المتكافئة في P-xylene تعطى نفس المركب عند إستبدال أى منها بواسطة ذرة البروم.

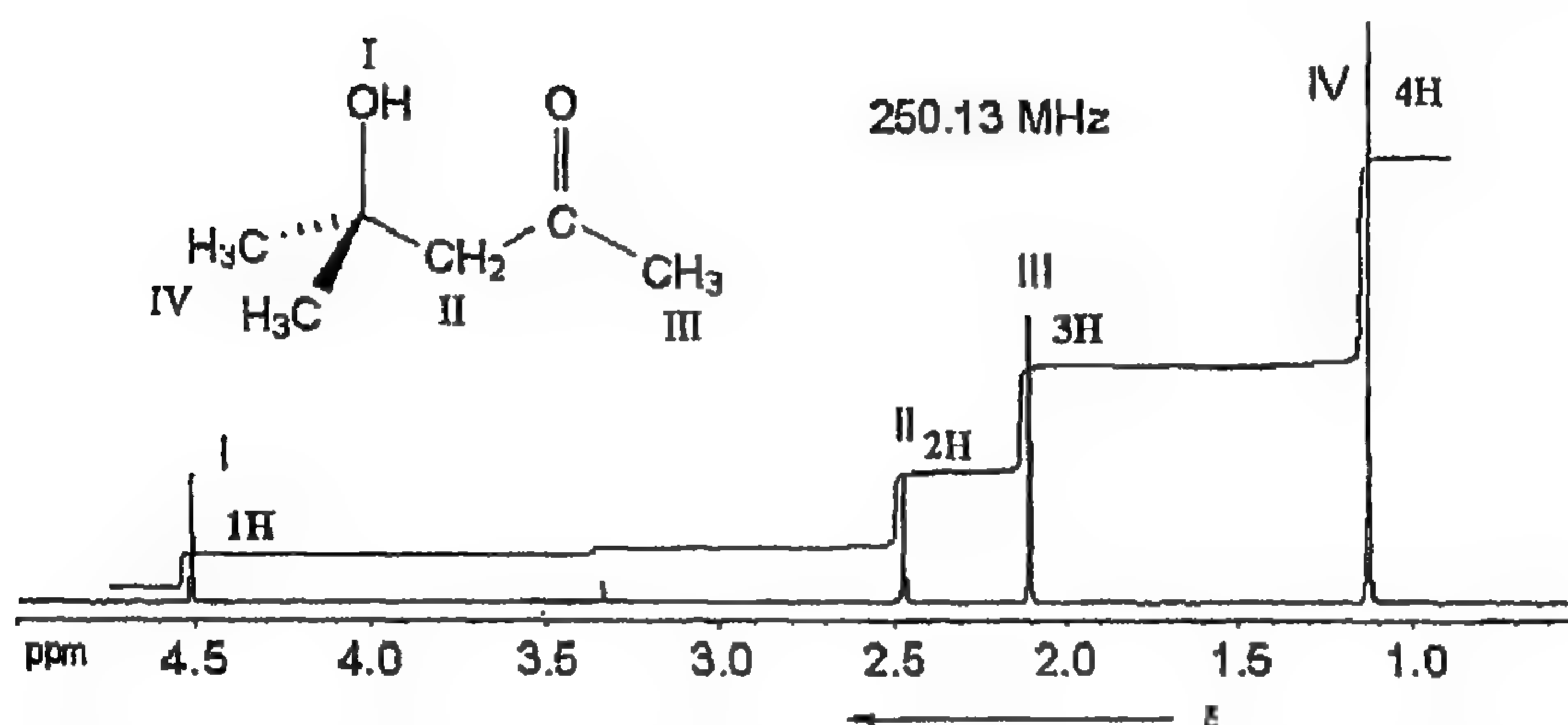


شكل 9-7. مركب chloromethene يظهر له ثلاث إشارات في NMR نتيجة لتكون مشابهات ليست صورة مرآة عند إستبدال أحد ذرتي الهيدروجين بمجموعة أخرى.

ج. مساحة الإشارة (شدة الإشارة النسبية) Signal Areas (Integration)

كما ذكر سابقاً فإن مكان الإشارة في الطيف والذي يوضحه الانتقال الكيميائي يدل على نوع ذرات الهيدروجين الموجودة في الجزيء وكذلك الظروف الإلكترونية المحيطة بالبروتون ، أما إرتفاع الإشارة أو المساحة تحت الإشارة فهي تدل على عدد ذرات الهيدروجين في كل إشارة. ويتم حساب المساحة النسبية لكل إمتصاص أو إشارة بواسطة وحدة تكامل إلكترونية في الجهاز ويعبر عن المساحة بخط رأسى فوق كل إمتصاص ويكون طول هذا الخط معبرا عن العدد النسبى لذرات الهيدروجين في كل إمتصاص. ويتم إجراء ذلك عملياً أثناء قياس العينات في جهاز الرنين النووى المغناطيسى وذلك بتحديد إشارة بها بروتون واحد وتعطى قيمة الوحدة ثم تنسب كل الإشارات الأخرى منسوبة لها كما هو موضح في شكل 9-8 حيث يوضح طيف البروتون لمركب 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone ، وفيه نجد أن بروتون مجموعة الهيدروكسيل يظهر عند حوالى قيمة δ تساوى 4.5 جزء فى المليون وله خط رأسى قصير يعبر عن البروتون الواحد فى حين مجموعة الميثيلين تظهر عند قيمة δ تساوى 2.5 جزء فى المليون وعليها خط رأسى طوله ضعف الموجود على مجموعة الهيدروكسيل مما يدل على 2 بروتون،

ومجموعة الميثيل الموجودة على ذرة كربون الكربونيل تظهر عند قيمة δ تساوى 2.1 جزء فى المليون وعليها خط رأسى طوله ثلاث أضعاف الموجود على مجموعة الهيدروكسيل مما يدل على 3 بروتونات، والإشارة الأخيرة والتي تظهر عند قيمة δ تساوى 1.1 جزء فى المليون هى لمجموعتى الميثيل عليها خط رأسى طوله تقريباً ست أضعاف الموجود على مجموعة الهيدروكسيل مما يدل على وجود 6 بروتونات.



شكل 9-8. طيف الرنين النووي المغناطيسى لمركب 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone موضحاً المساحة النسبية لكل إشارة.

٦. ازدواج الحركات المغزلية للذرات المجاورة أو ازدواج الإشارة **Signal splitting or Spin-spin coupling**

فى الغالب لا توجد الإشارات signals فى طيف المركبات العضوية فى صورة فردية singlet ، لكن عادة ما يحدث إنقسام فى الإشارة splitting إلى عدد من الإنقسامات وتتوقف هذه الإنقسامات على عدد ذرات الهيدروجين المجاورة والمسافة بين البروتونات وترجع هذه الإنقسامات إلى التأثير المغناطيسى المتبادل بين البروتونات المتجاورة وغير المتكافئة spin-spin coupling ، وهذا التأثير المتبادل بين البروتونات المتجاورة يتم خلال

الإلكترونات الداخلة في تركيب الروابط التي تربط بين البروتونات، ويكون هذا التأثير واضحاً خلال رابطتين وثلاث راويط ويكون أقل إذا أبتعدت البروتونات عن بعضها بأكثر من ثلاث روابط، هذا التأثير ينتج عنه أنقسام إشارات البروتونات ويكون دلالة على عدد البروتونات المجاورة. فعلى سبيل المثال مركب 3,1,1-تريكلوروايثان $\text{CHCl}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ نجد أن البروتون الذي على ذرة الكربون التي تحمل ذرتي كلور يظهر إشارة منقسمة إلى ثلاث إنقسامات triplet في حين البروتونين على ذرة الكربون الأخرى يعطيان إشارة منقسمة إلى اثنين doublet . أما مركب بيوتاييل ميثيل إيثر tert. butyl methyl ether $\text{C}(\text{CH}_3)_3\text{OCH}_3$ فيظهر له إشارتان واحدة لتسع بروتونات والأخرى لثلاث بروتونات حيث أن كل مجموعة من هذه البروتونات متكافئة فتظهر كإشارة واحدة كما أن المجموعتين مفصولتان عن بعضهما بأكثر من ثلاث روابط.

من هنا يتضح أن البروتونات المتكافئة لا تحدث إنقسام لبعضها كما في حالة بروتونات مجموعة الميثيل، عدد الإنقسامات تتوقف على عدد البروتونات المجاورة ، فإذا كان هناك بروتون واحد مجاور للبروتون محل الدراسة فتتقسم الإشارة إلى اثنين (d) doublet ، أما إذا كان هناك بروتونان متكافئان متجاوران للبروتون موضع الدراسة فإن إشارته تنقسم إلى ثلاثة (t) triplet ، أما إذا كان ثلاث بروتونات متكافئة مجاورة فإن البروتون محل الدراسة فإن الإشارة تنقسم إلى أربعة (q) quartet ، وهنا يمكن تطبيق قاعدة مهمة جداً وهي عدد الأنقسامات يساوي عدد البروتونات المجاورة (n) مضاف إليها واحد (n+1) ، ويوضح شكل 9-9 بعض الإنقسامات الشائعة في المركبات العضوية.

1. أنواع الإزدواج Types of Coupling

ينقسم الإزدواج إلى عدد من الأقسام على حسب المسافة بين البروتونات المؤثرة على بعضها البعض والمقصود هنا بالمسافة هو عدد الروابط التي تفصل بين البروتونات المتجاورة، وكما يؤثر أيضا نوع البروتونات المجاورة من حيث كونها متكافئة أو غير متكافئة، ومن العوامل المؤثرة أيضا طبيعة الروابط من حيث كونها فردية أو زوجية أو ثلاثية وأيضا كون المركبات في سلاسل أو في صورة حلقية.

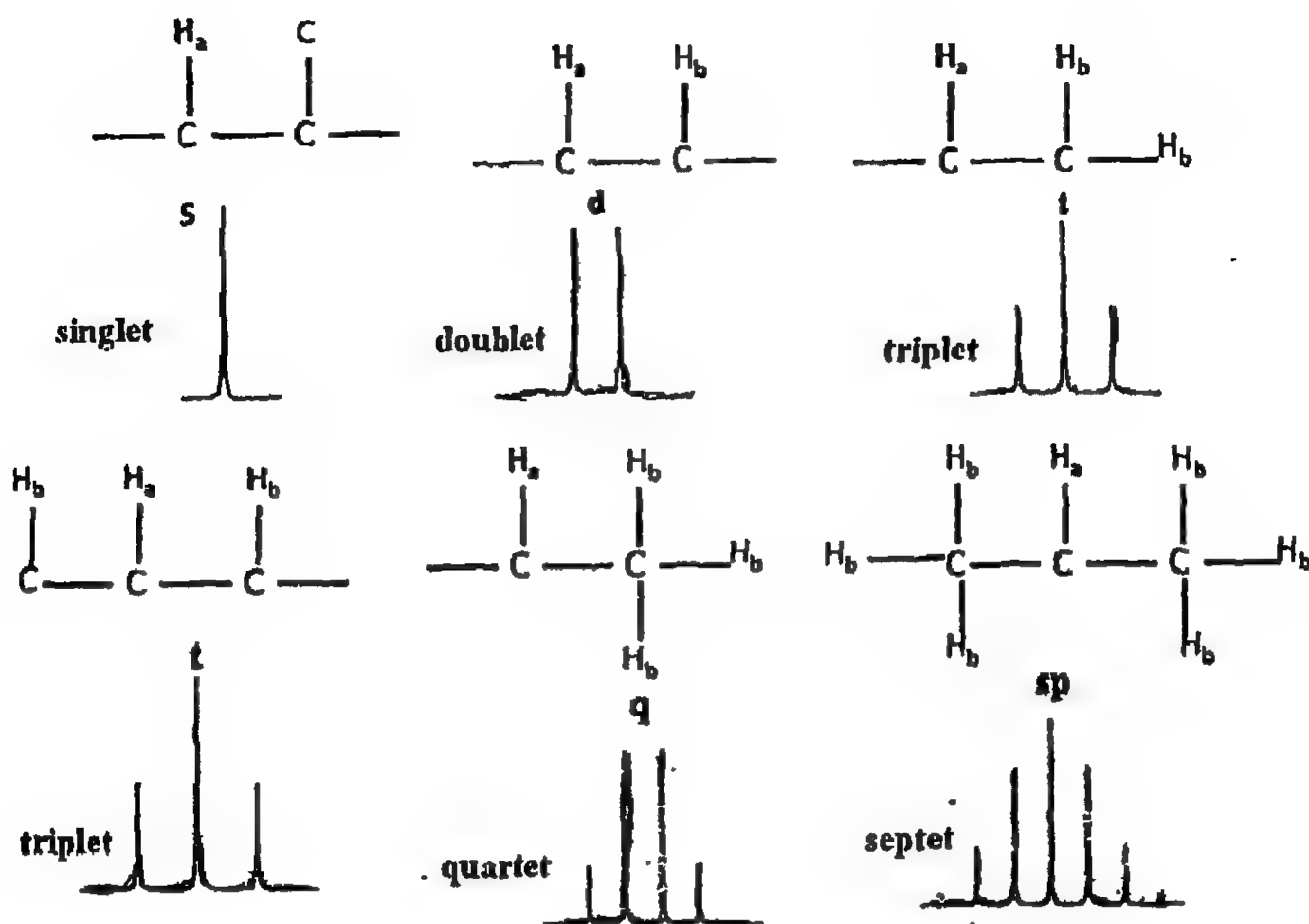
ومن أنواع الإزدواج coupling:

- Geminal coupling

يحدث بين البروتونات الموجودة على نفس ذرة الكربون أى خلال 2 رابطة، ويأخذ قيمة موجبة أو سالبة ويعتمد ذلك على طبيعة الاستبدالات الأخرى الموجودة على ذرة الكربون وما إذا كانت ساحبة أو دافعة للإلكترونات وكذلك الزاوية بين البروتونين. كما يتوقف قيمة ثابت الإزدواج على تركيب المركب سواء كان مشعباً أو غير مشعب ، حلقياً أو غير حلقياً.

- Vicinal coupling

يحدث الإزدواج بين البروتونات الموجودة على ذرتين كربون متجاورتين أى خلال ثلاث روابط وعادة ما يأخذ قيم ثابت إزدواج موجبة ويوجد عدد من العوامل التي تؤثر على قيمة ثابت الإزدواج مثل طول الرابطة والزاوية والاستبدالات الأخرى الموجودة.



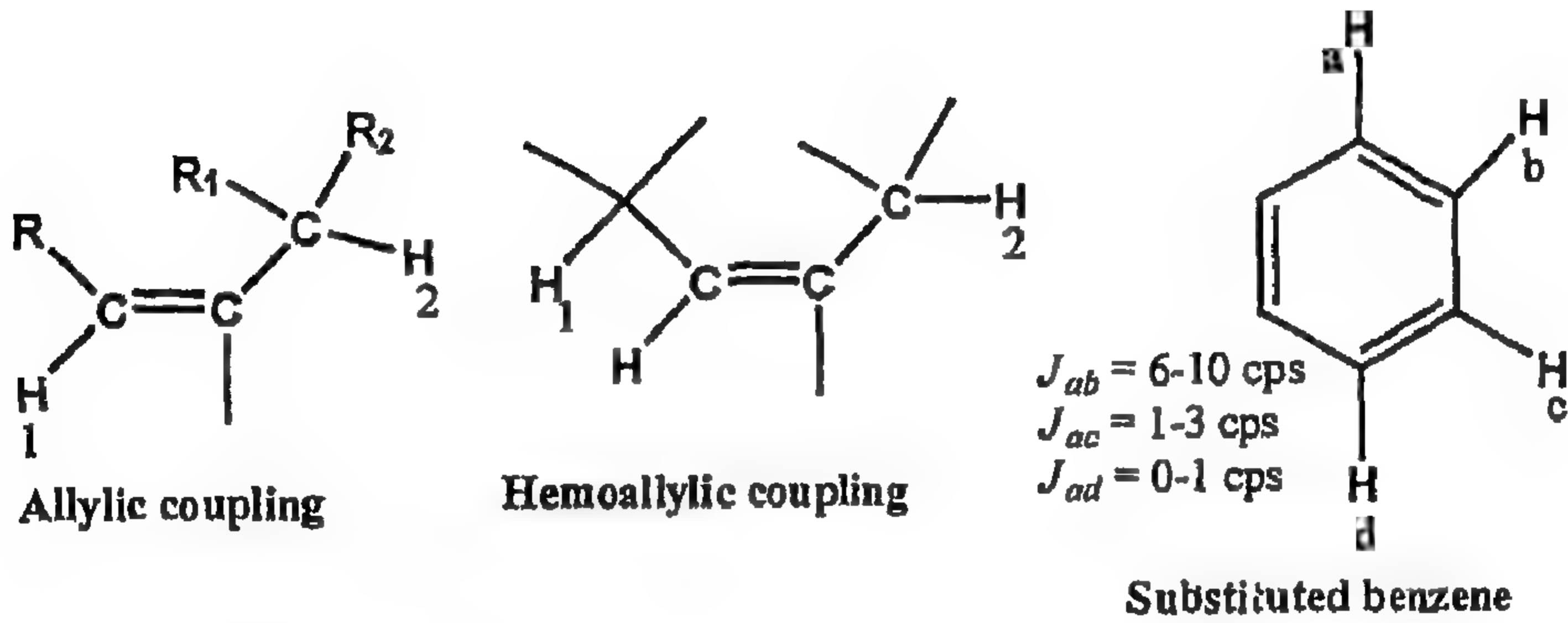
شكل 9-9. أمثلة للانقسامات multiplicity الشائعة في الإشارات في طيف المركبات العضوية.

Long range coupling

وهنا يحدث الإزدواج بين بروتونات على بعد أربع إلى خمس روابط وتكون قيمة ثابت الإزدواج صغيرة بصفة عامة في حدود صفر إلى 3 هرتز، ويكون شائع في المركبات التي تحتوي على روابط مزدوجة π systems والمركبات الحلقية ويعطى معلومات مفيدة عن التشابه Stereochemistry في المركبات العضوية. ويتبع هذا النوع allylic coupling و homoallylic coupling و substituted benzene coupling كما هو موضح في شكل 9-10.

2. ثابت الإزدواج (J) Coupling constant

المسافة التي تفصل بين الإنقسامات في الإشارة الواحدة تسمى ثابت الإزدواج J ويعبر عنها بالهرتز. وقيمة ثابت الإزدواج تعتمد على المسافة أو بمعنى آخر عدد الروابط بين البروتونات المجاورة والمسببة للإزدواج. كما تتوقف قيمته على نوع الرابطة ونوع المركب والشكل الفراغي، لذلك يعتبر حساب قيمة ثابت الإزدواج هامة جداً لتقدير التركيب الكيميائي للمركبات الطبيعية الجديدة ، وكذلك له دور في التعرف على المشابهات الفراغية للمركبات،



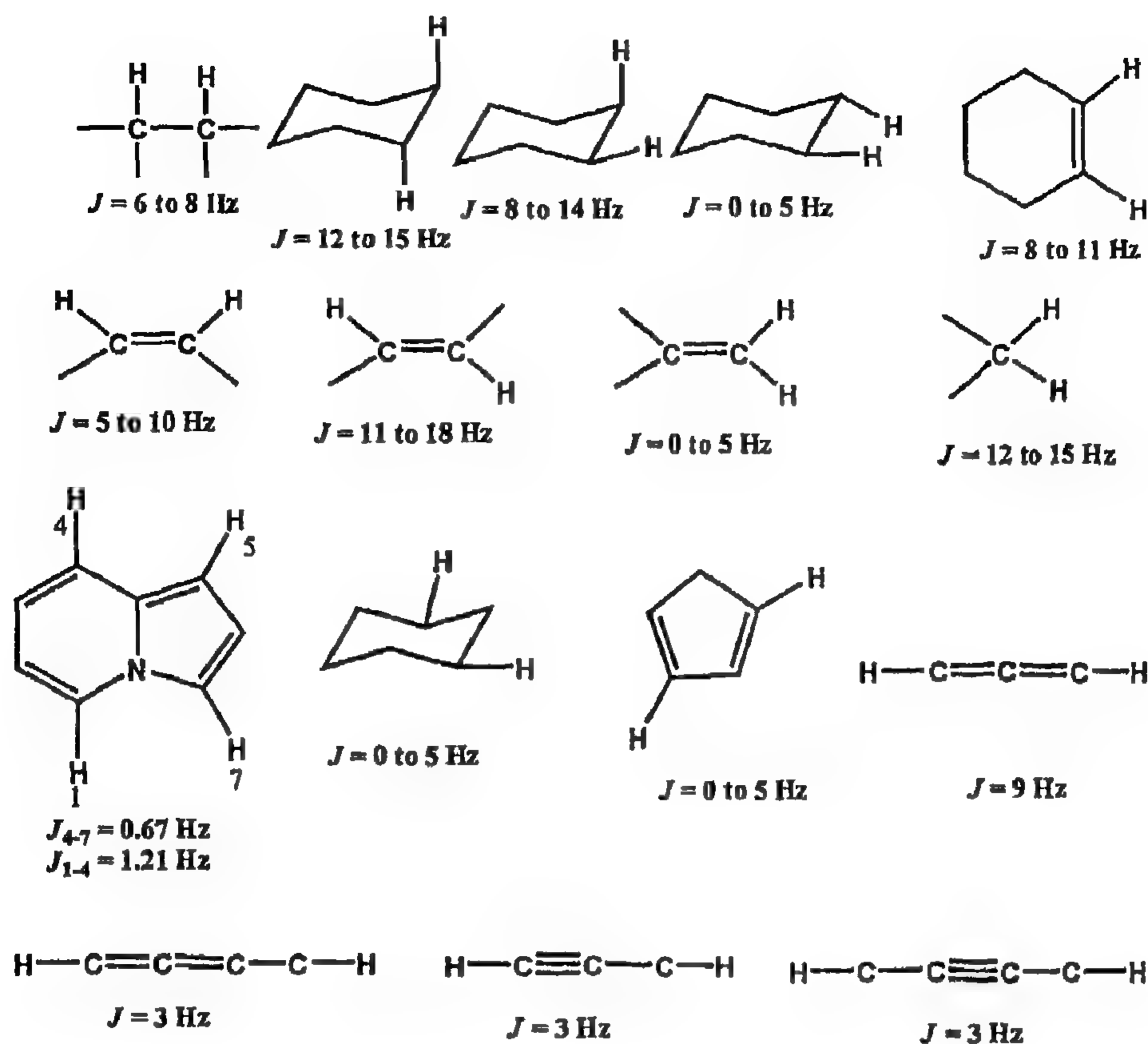
شكل 9-10. بعض أنواع الإزدواج طويل المدى أو Long range couplings.

ثانياً: الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون ^{13}C NMR

نظير الكربون الذي يتوفر بكثرة هو ^{12}C ويوجد في الطبيعة بنسبة 98.9 %، نواه هذا النظير ليس له حركة مغزلية ولا عزم مغناطيسي وعليه لا تمتص في جهاز الرنين النووي المغناطيسي NMR. نظير الكربون ^{13}C والذي يتوافر في الطبيعة بنسبة 1.11 % له حركة مغزلية وله عزم مغناطيسي ويحدث له إمتصاص في NMR. هذه النسبة البسيطة لهذا النظير تحتاج إلى

استخدام أجهزة رنين منغناطيسي عالية الحساسية وهذا يمكن أن ينعكس على وقت القياس وحجم العينة المقاسة، في حالة استخدام ^1H NMR نحصل على معلومات غير مباشرة عن الهيكل الكربوني للمركب العضوي ، أما في حالة ^{13}C NMR فيتم ملاحظة الهيكل الكربوني مباشرة حيث يظهر عدد من الإمتصاصات أو الإشارات peaks تدل عدد ذرات الكربون في المركب. وحدة من مميزات ^{13}C NMR هو المدى الواسع لقيم δ حيث تتراوح من صفر إلى 220 جزء في المليون ، وذلك عكس ^1H NMR والذي يكون في حدود من صفر إلى 12 جزء في المليون. وهذا يجعل طيف الكربون أكثر بساطة ولا يحدث تدخلات للإشارات بعضها ببعض، حيث يظهر عدد من الإشارات الفريدة في الطيف تدل على عدد ذرات الكربون غير المتكافئة، وتوضح أشكال 12-9 و 13-9 و 14-9 طيف الكربون لبعض المركبات العضوية.

قيم الانتقال الكيماوي لذرات الكربون للمجاميع المختلفة في المركبات العضوية تتوقف على نوع الرابطة ونوع المركبات والذرات المجاورة خاصة الذرات الغريبة مثل الأكسجين والنيتروجين والهالوجينات. قيم الانتقال الكيماوي لبعض المجاميع في المركبات العضوية موضحة في جدول 9-2.



شكل 9-11. قيم ثابت الإزدواج بين البروتونات في نماذج مختلفة من المركبات العضوية ممثلة لكل أنواع الإزدواج.

ثالثاً: القياسات المختلفة لأطياف الرنين النووي المغناطيسي NMR techniques or measurements or spectra

لكي يتم التعرف على المركبات العضوية والطبيعية الجديدة بصورة صحيحة ومتكاملة فإن هناك العديد من طرق القياس يجب أن تجرى على العينات حيث أن كل طريقة تعطي معلومة أو عدد من المعلومات عن التركيب الكيميائي ودراسة كل هذه الطرق مع بعضها تسهل من التعرف على المركب تحت الدراسة وتشمل هذه الطرق ما يلي:

1. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الهيدروجين العادي ^1H
NMR spectrum

2. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون العادي ^{13}C
NMR spectrum

3. طيف الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين ثنائي الاتجاه أو
الكوزي ^1H - ^1H shift correlated spectroscopy (COSY
spectrum)

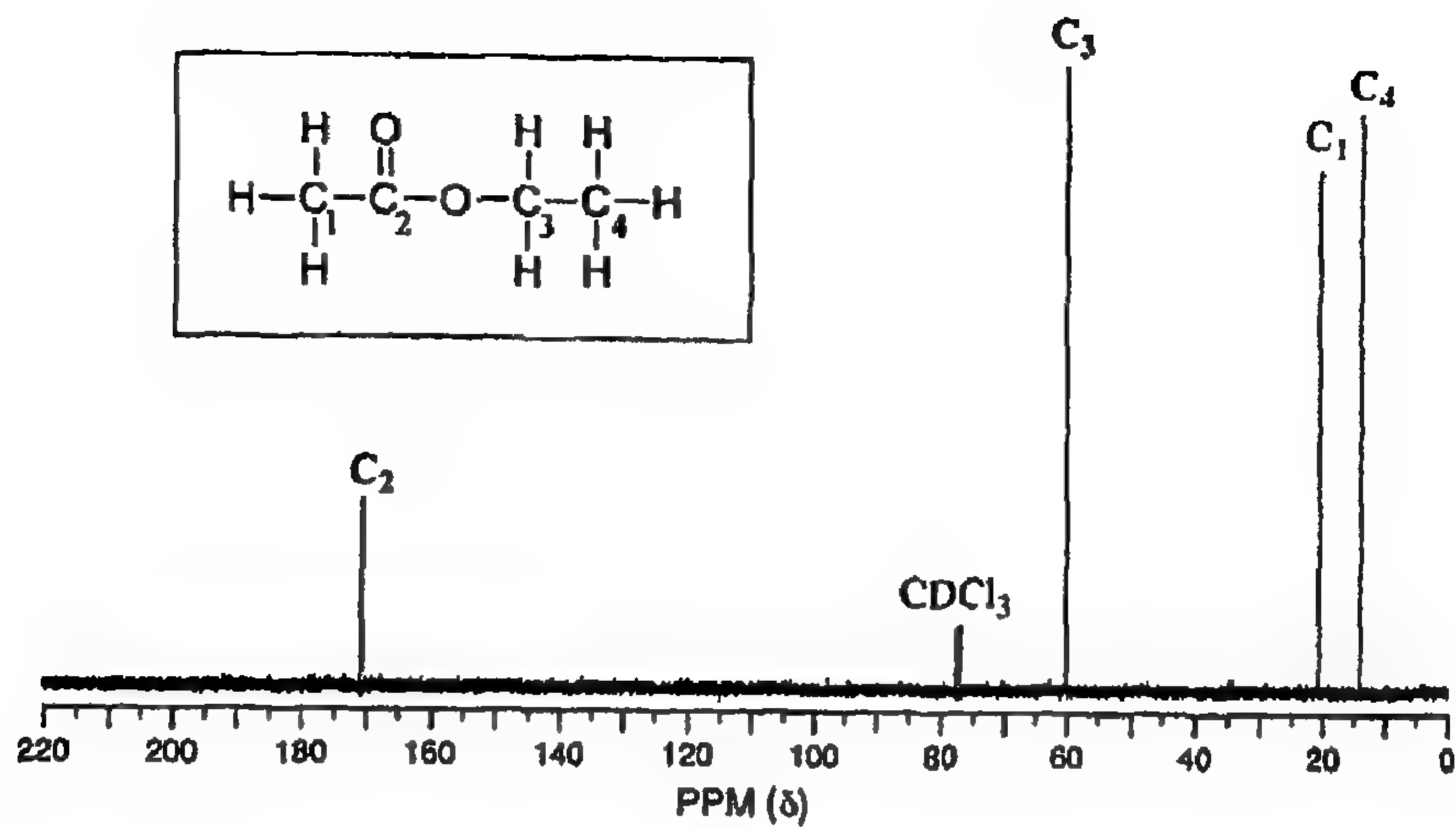
4. طيف الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين ثنائي الاتجاه أو
النويزي Nuclear overhauser enhanced spectroscopy
(NOESY)

5. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون Distortionless
enhancement by polarization transfer (DPET)

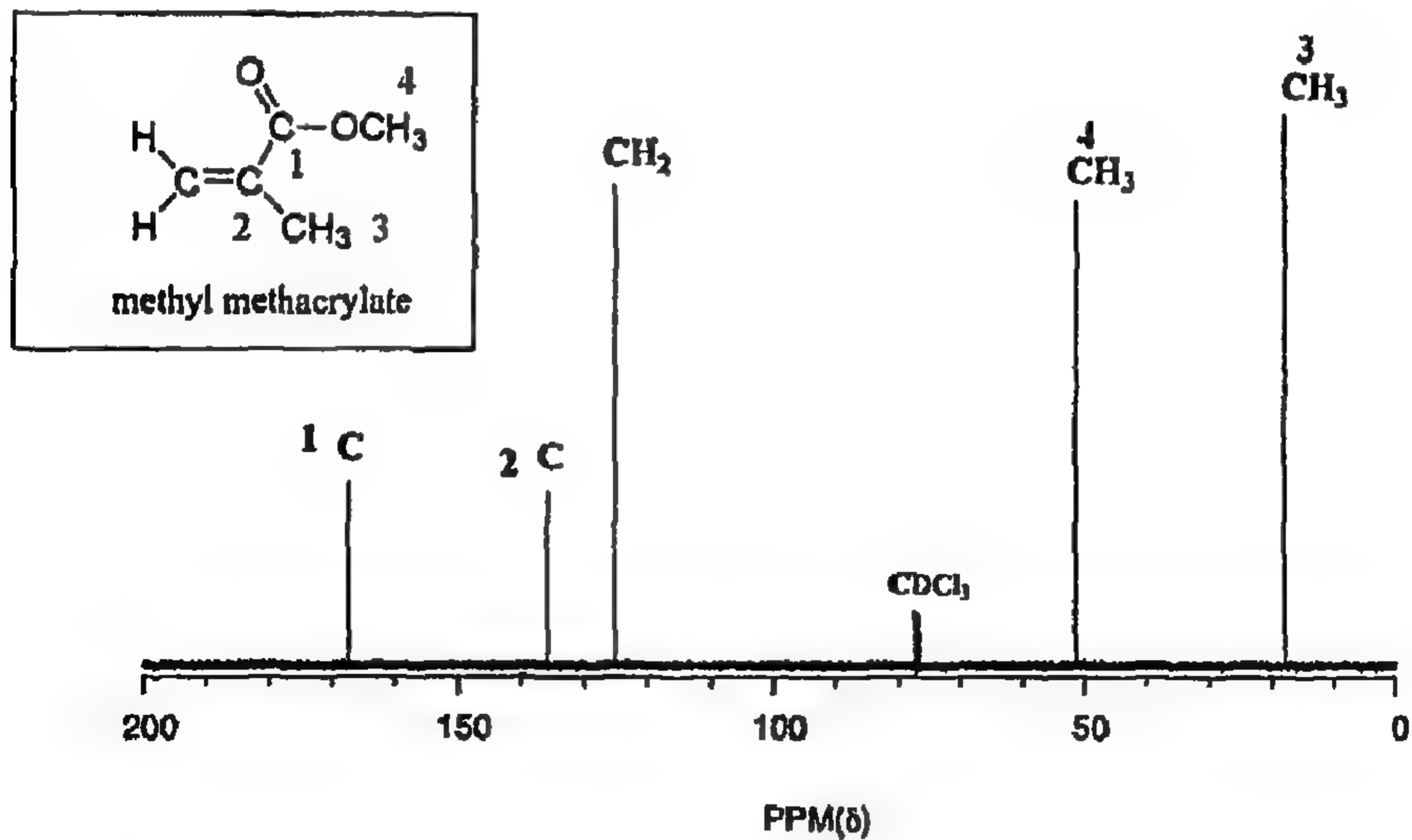
6. طيف الرنين المختلط الذي يربط بين البروتون والكربون المتصلين
Heteronuclear multiple quantum coherence
(HMQC)

7. طيف الرنين المختلط بين البروتون والكربون طويل المدى
Heteronuclear multiple bond connectivity
(HMBC)

وسوف نتكلم بشيء من التفصيل عن كل طيف من هذه الأطياف وما
هي نوع المعلومات المتحصل عليها وكيف يستخدم كل نوع في تقدير التركيب
الكيميائي للمركبات الجديدة.

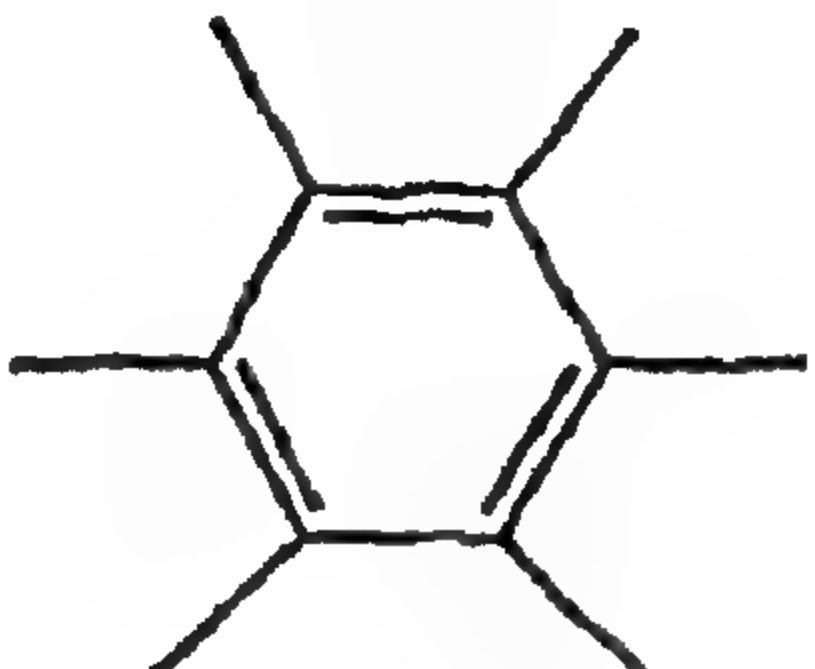
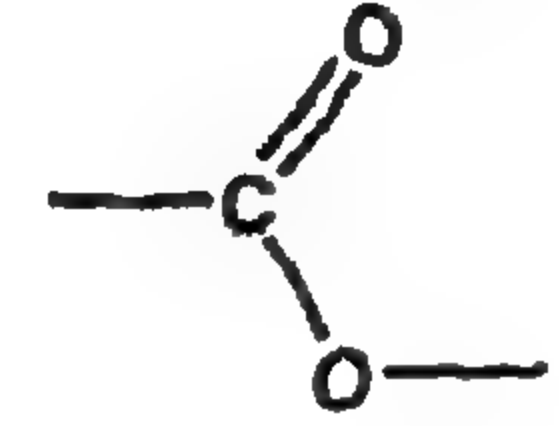
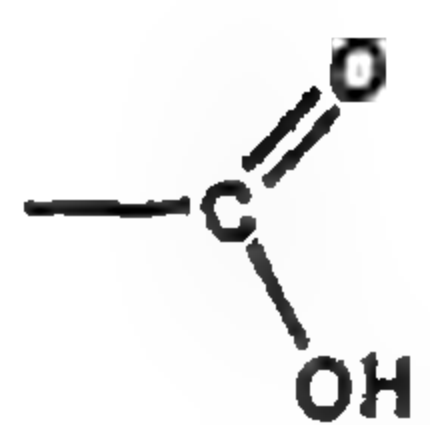
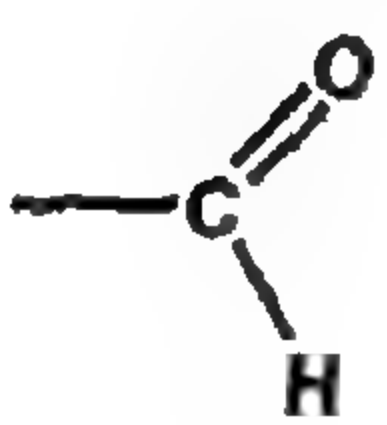



شكل 9-12. طيف الرنين النووي المغناطيسي لمركب الإيثايل أسيتيت للكربون ^{13}C NMR.



شكل 9-13. طيف الرنين النووي المغناطيسي لمركب ميثيل ميثاكريلات للكربون ^{13}C NMR.

جدول 9-2. قيم الانتقال الكيميائي δ للكربون ^{13}C للمجاميع المختلفة في المركبات العضوية.

Group	δ , ppm	Group	δ , ppm
$-\text{CH}_3$	0-30		110-170
$-\text{CH}_2-$	10-50		155-180
$-\text{CH}-$	25-60		160-185
$-\text{C}-\text{Br}$	10-25		190-210
$-\text{C}-\text{Cl}$	15-30		190-220
$-\text{C}-\text{OH}$	45-75		
$-\text{C}\equiv\text{C}-$	65-90		
$-\text{C}=\text{C}-$	80-145		

أ. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الهيدروجين العادي ^1H NMR spectrum

غالباً ما تبدأ كل دراسات التعرف على التركيب بأخذ ^1H NMR spectrum حيث أنها طريقة سهلة وسريعة وتعطي معلومات وفيرة عن المركب الطبيعي تحت الدراسة، ومن المعلومات الهامة التي يتم الحصول عليها من هذه الطريقة عدد البروتونات في المركب ، والانتقال الكيميائي (δ) chemical shift للإشارات ، ونظام الانقسامات splitting أو الإزدواج

coupling ، وعدد البروتونات في كل إشارة ، ومعلومات أخرى مفيدة عن نوعية المجاميع الفعالة الموجودة في المركب وكذلك نظام الحلقات وغيرها. وكل البيانات الطيفية spectral data تستخرج من هذه الطريقة.

ب. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون العادي ^{13}C NMR spectrum

من طرق القياس الهامة للرنين النووي المغناطيسي هو أخذ طيف ذرة الكربون ^{13}C NMR spectrum وهو يعطي معلومات عديدة عن المركب بخصوص الهيكل الكربوني للمركب وعدد ذرات الكربون ونوع المركب تحت الدراسة وهل هو حلقي أو غير حلقي وهل مشبع أو غير مشبع وطبيعة المجاميع الفعالة الموجودة بالمركب، وكل البيانات الطيفية spectral data الخاصة بالكربون تستخرج من هذه الطريقة.

ج. طيف الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين ثنائي الاتجاه أو الكوزي ^1H - ^1H shift correlated spectroscopy (COSY spectrum)

في هذه الطريقة الثنائية الاتجاه 2D يتم التعرف على البروتونات المجاورة لبعضها والتي تؤثر على بعضها البعض وتسبب إزواج أو إنقسام لبعضها البعض وهذا سهل في التعرف على أجزاء أو مجموعة الوحدات التي يتكون منها المركب، حيث يكون الطيف على المحورين الأفقي والرأسي وتظهر علامة مشتركة بين البروتونات المتجاورة والتي تؤثر على بعضها البعض كما هو موضح في طيف الكوزي لمركب Ethyl but-2-enoate (شكل 6-14).

٤. طيف الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين ثنائي الاتجاه أو النووي
**Nuclear overhauser enhanced spectroscopy ($^1\text{H}, ^1\text{H}$
 NOESY)**

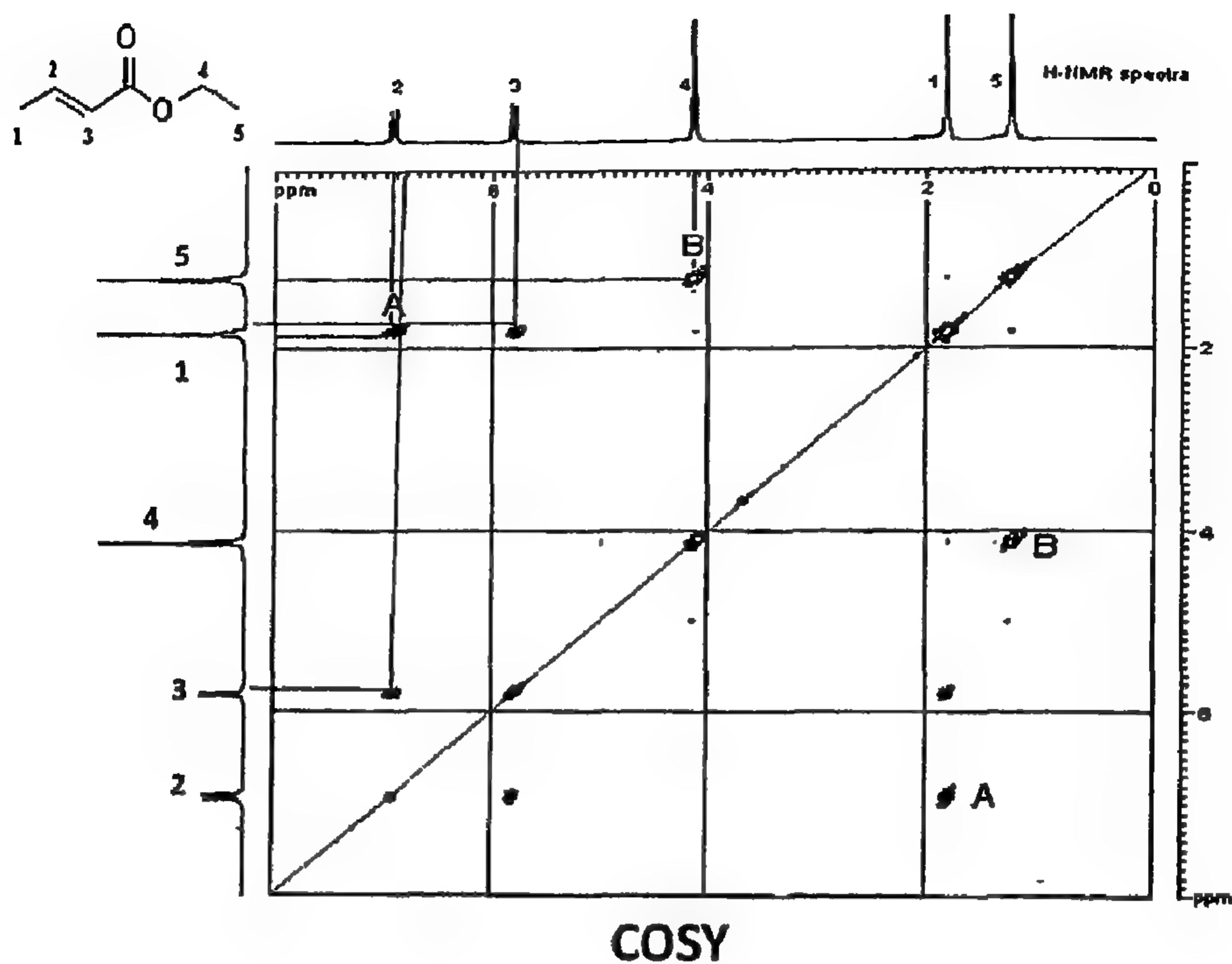
هذه الطريقة تستخدم لمعرفة البروتونات القريبة من بعضها في الفراغ حيث يظهر ارتباط مشترك بين البروتونات التي على أحد جوانب المركب مما يدل على أنها قريبة من بعضها في الفراغ، وعليه فهي هامة جداً في تقدير الشكل الفراغي للمركبات الطبيعية وتوجيه الروابط في الجزيء ومعرفة مراكز التشابه الفراغي والهندسي وكذلك طريقة ارتباط أو إتصال الحلقات ببعضها. ويوضح شكل 9-15 طيف النوى NOESY لأحد المركبات العضوية حيث نجد أن هناك ارتباط مشترك بين بعض البروتونات تفصل بينها أربع وخمس روابط لكنها قريبة في الفراغ كما في حالة بروتون 13 وبروتون 18.

٥. طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون (الديبت)

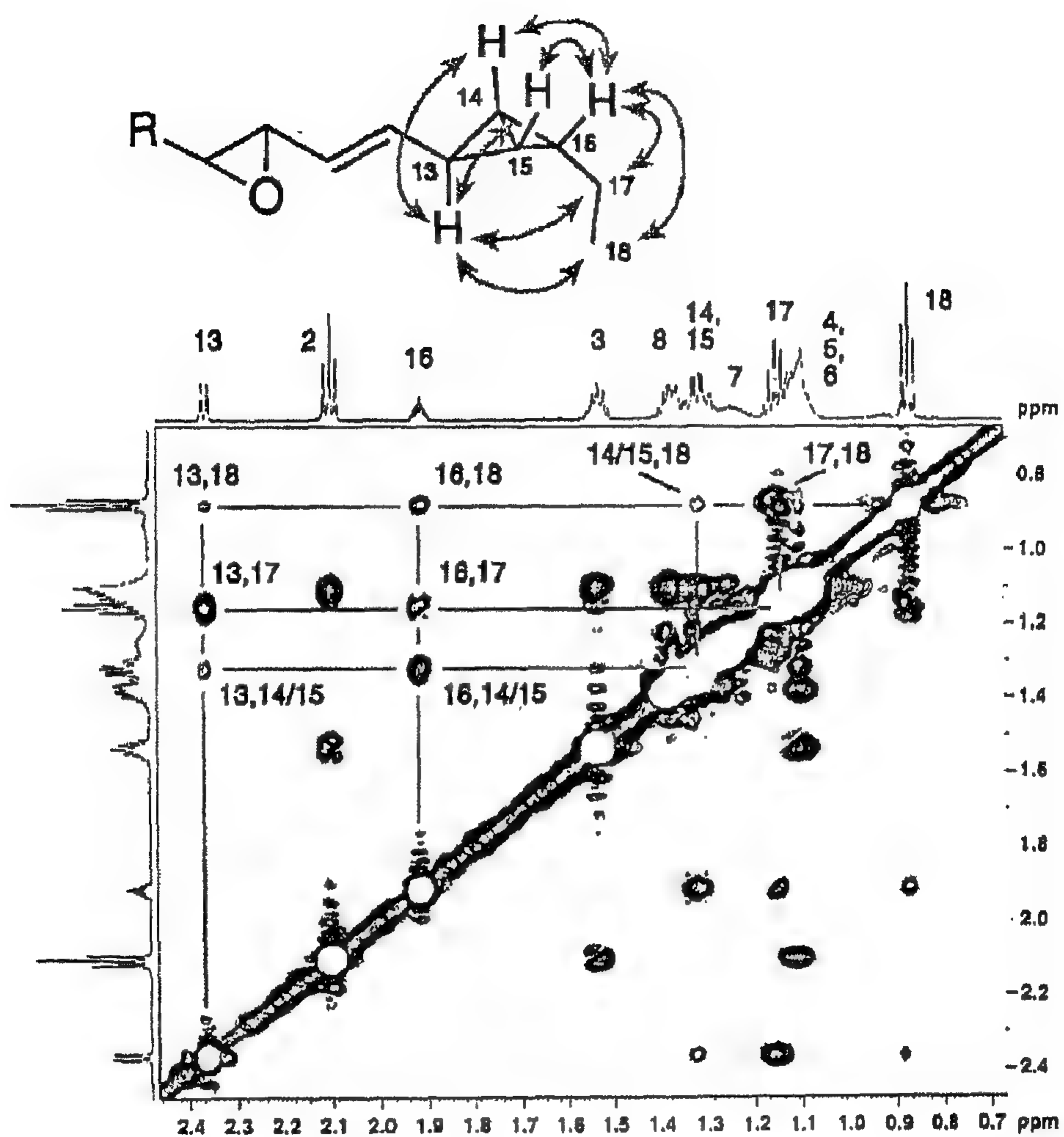
**Distortionless enhancement by polarization transfer
 (DPET)**

هذه الطريقة من أكثر الطرق أهمية لمعرفة عدد ذرات الهيدروجين في المركب وكذلك تحديد عدد ذرات الكربون الرباعية أي التي تحمل ثلاث ذرات هيدروجين $\text{quartet (CH}_3\text{) (q)}$ وعدد ذرات الكربون الثلاثية التي تحمل ذرتي هيدروجين $\text{triplet (CH}_2\text{) (t)}$ وعدد ذرات الكربون الثنائية التي تحمل بروتون واحد doublet (CH) (d) وعدد ذرات الكربون الأحادية و التي لا تحمل هيدروجين singlet (C) (s) مما يسهل من التعرف على التركيب الكيميائي للمركب تحت الدراسة وتشمل فكرة هذه الطريقة على نقل الطاقة المغناطيسية أو القوة المغناطيسية من البروتون إلى الكربون المتصل به ولذلك ذرات الكربون التي لا تحمل هيدروجين لا تظهر في هذا الطيف ، ويوجد ثلاث أنواع من

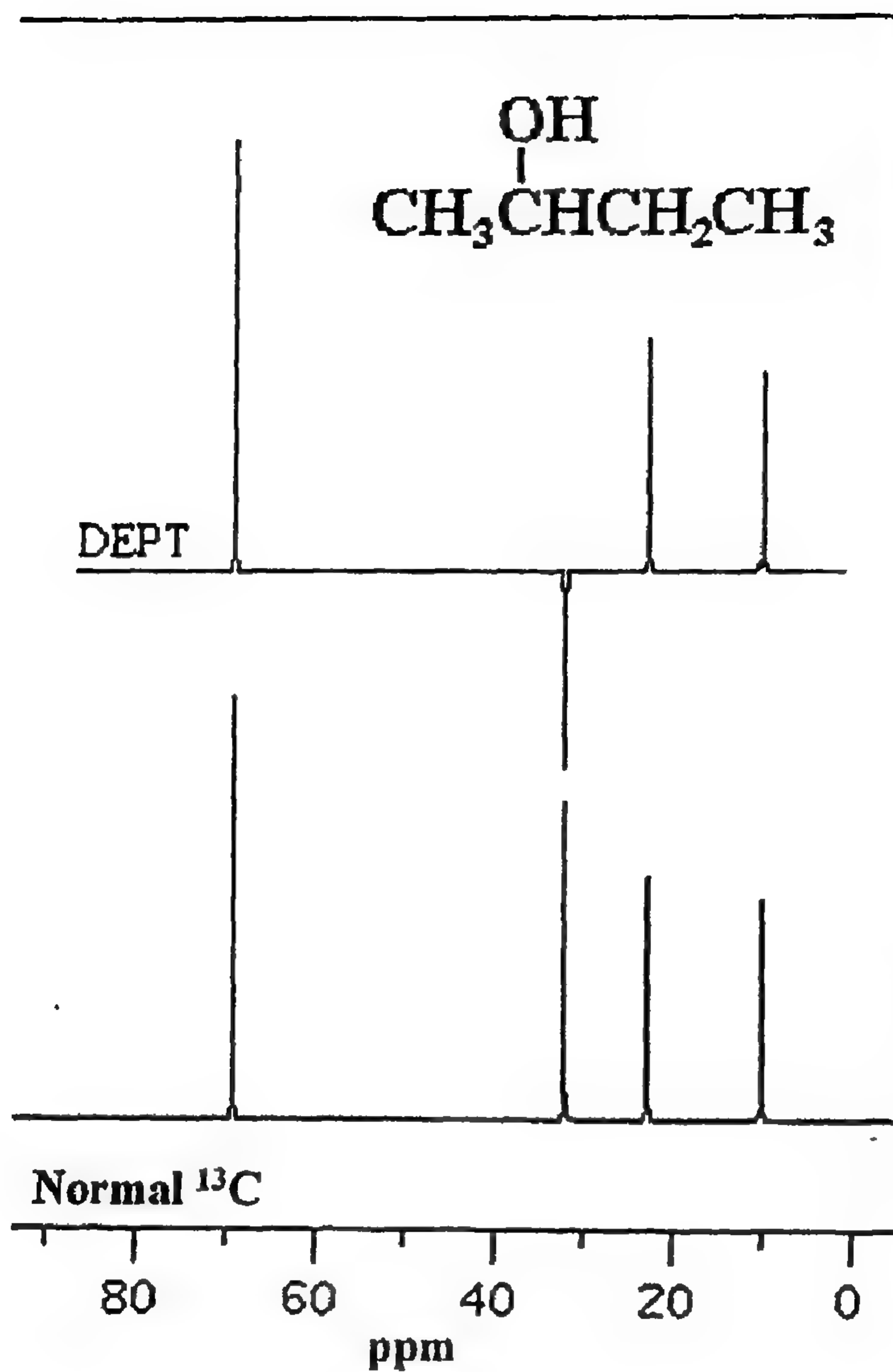
طيف الدييت DEPT ، الأول DEPT-45° spectrum وفيه كل ذرات الكربون التي تحمل بروتونات مثل CH_3 و CH_2 و CH تظهر موجبة في حين لا تظهر ذرات الكربون التي لا تحمل بروتونات. أما الثاني DEPT-90° spectrum فتظهر فيه ذرات الكربون التي تحمل بروتون واحد فقط CH موجبة ولا تظهر ذرات الكربون الأخرى. أما الثالث DEPT-135° spectrum تظهر فيه ذرات الكربون التي تحمل ثلاث بروتونات CH_3 و CH موجبة بينما تظهر ذرات الكربون التي تحمل بروتونان CH_2 سالبة. ومن تحليل هذا الطيف يمكن أن نتعرف على عدد ذرات الهيدروجين وعدد ذرات الكربون وعدد مجاميع CH_3 و CH_2 و CH مما يعطى معلومات هامة في التعرف على المركب لذلك فإن الدييت يعتبر واحد من أهم القياسات الذي يجب أخذها للتعرف على المركبات الجديدة. يوضح شكل 9-16 طيف الدييت DEPT-135° spectrum لمركب 2-هيدروكسي بيوتان 2-hydroxybutane ويظهر فيه أن مجموعتي الميثيل ومجموعة الميثين موجبة في حين مجموعة الميثيلين سالبة. كما يوضح شكل 9-17 طيف الدييت DEPT لمركب الإبسنول Ipsenol، ويلاحظ أنه يتكون من الأطياف الذي في أسفل هو ^{13}C NMR العادي وتظهر فيه كل إشارات المركب، أما الأوسط فهو DEPT-135° spectrum والذي يظهر فيه CH_3 و CH موجبة في حين CH_2 سالبة ، أما العلوى فهو DEPT-90° spectrum وتظهر فيه ذرات الكربون CH فقط .



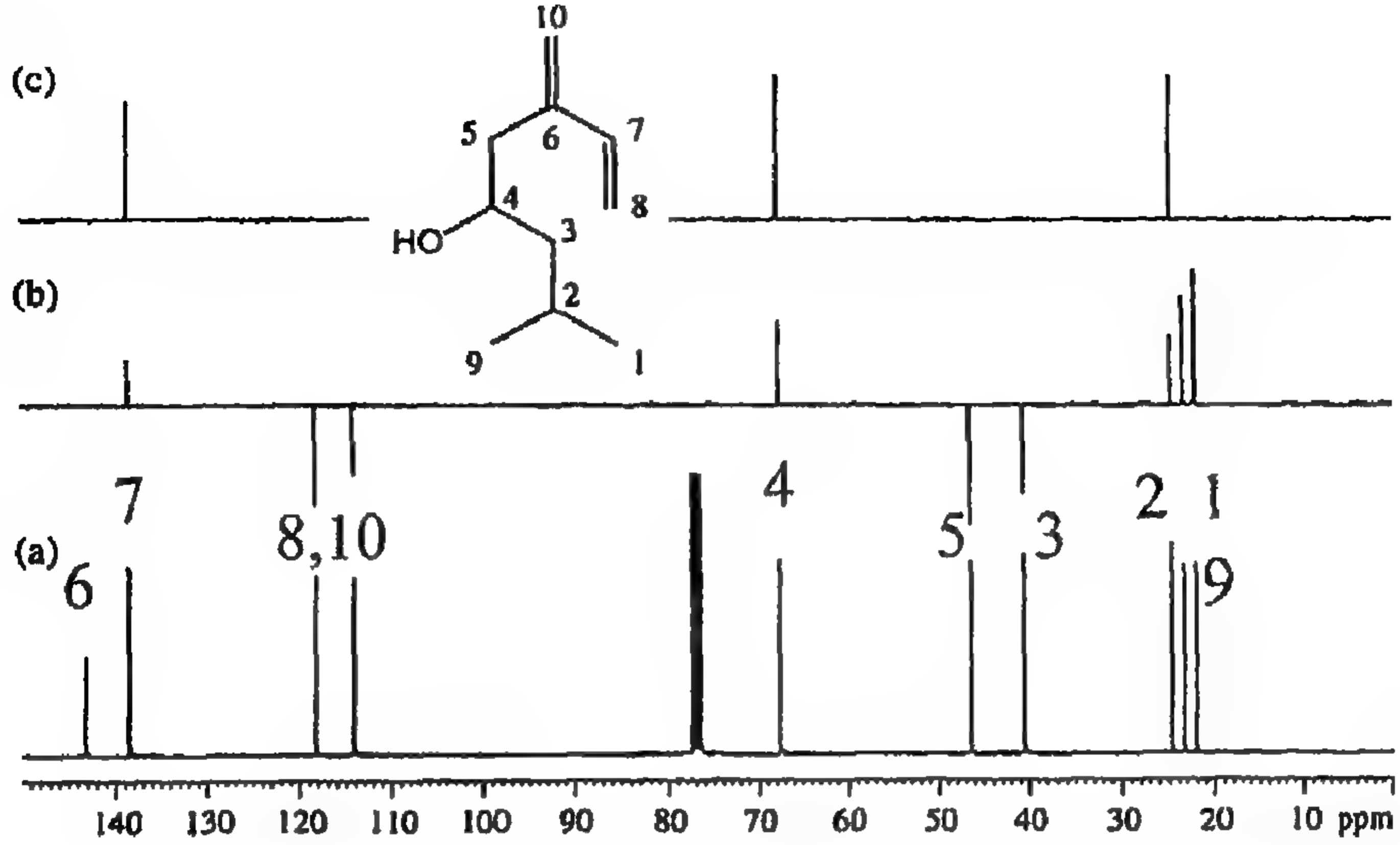
شكل 9-14. طيف الكوزى COSY لمركب Ethyl but-2-enoate والذي يوضح البروتونات المجاورة والتي تظهر نقاط سوداء في الطيف وتوضح الخطوط الطولية والعرضية التي تم رسمها في الطيف.



شكل 9-15. طيف النوى NOESY لأحد المركبات العضوية موضعا
ارتباط البروتونات القريبة من بعضها في الفراغ.



شکل 9-16. طيف الدييت DEPT-135° spectrum لمركب 2-هيدروكسي بيوتان 2-hydroxybutane.



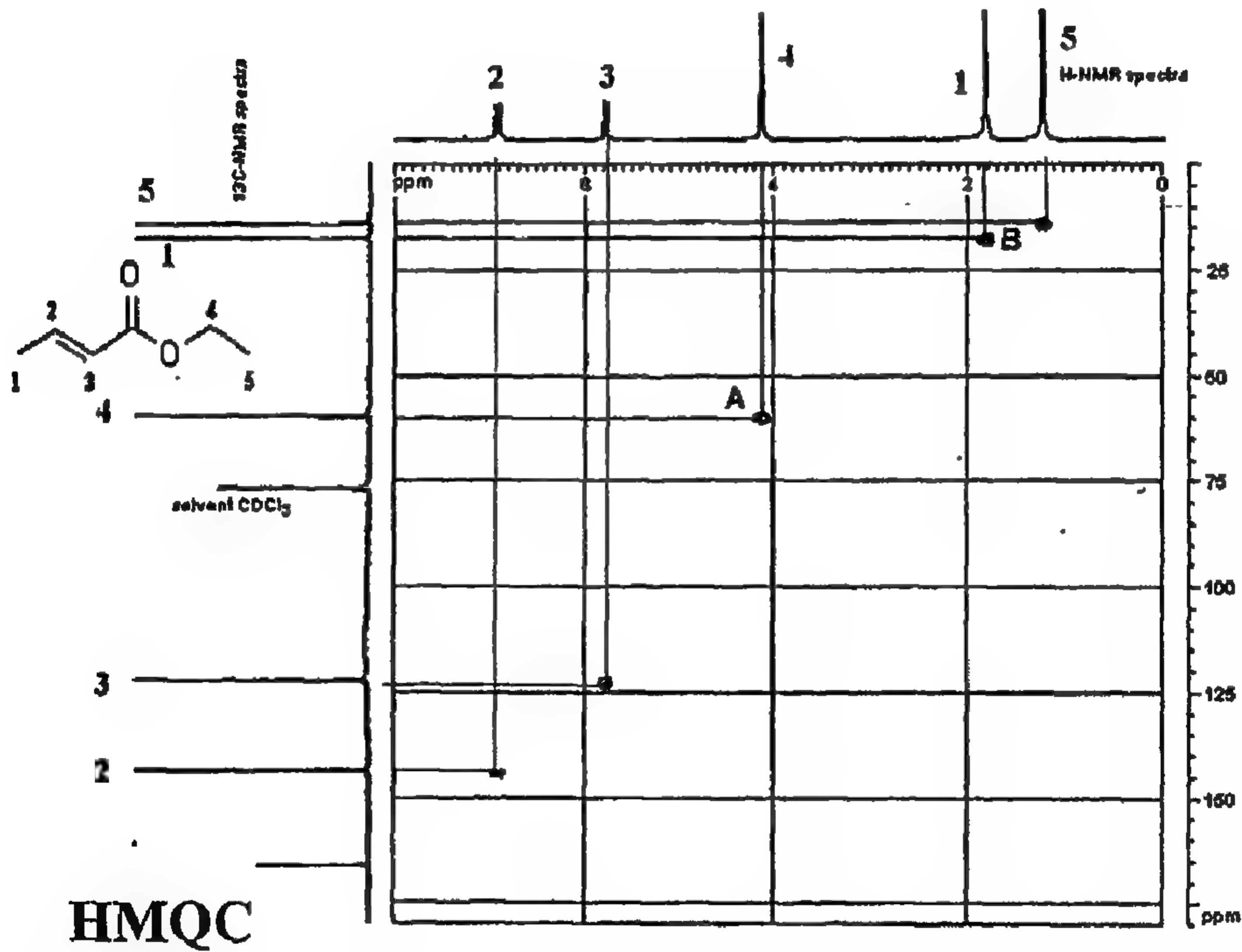
شكل 9-17. طيف الديبت DEPT لمركب الإبسينول Ipsenol.

و. طيف الرنين المختلط الذي يربط بين البروتون والكربون المتصلين
Heteronuclear multiple quantum coherence (HMQC)

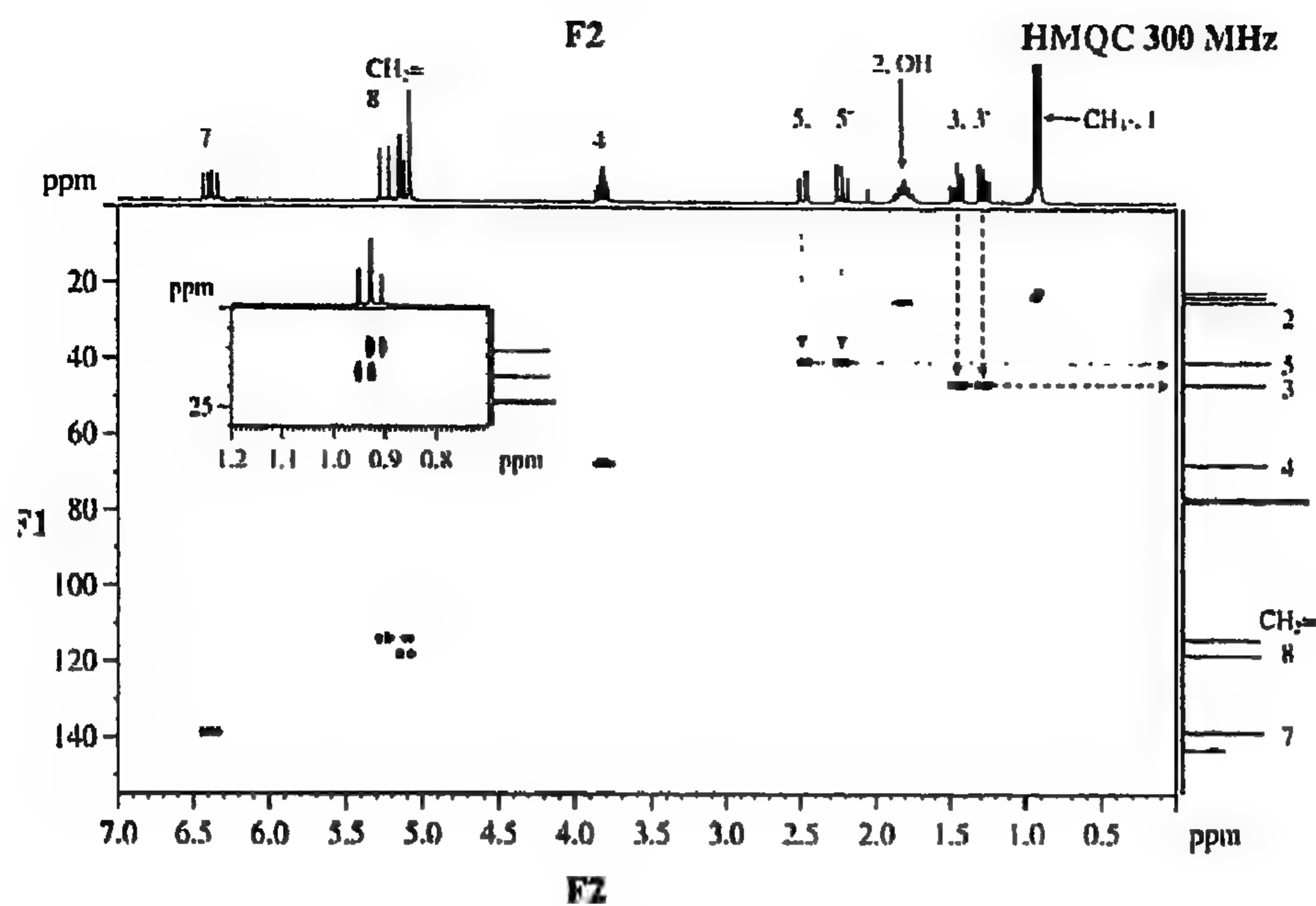
في هذه الطريقة يمكن معرفة ما هي البروتونات المتصلة بذرات الكربون والعكس، فمثلاً عند التعرف على بروتون أنه لمجموعة معينة فمن خلال هذه الطريقة يتم التعرف على ذرة الكربون التي تحمله ولذلك فهو يساعد على معرفة ذرات الكربون التي تحمل بروتونات أو التي لا تحمل وكذلك ذرات الكربون التي تحمل أكثر من بروتون غير متكافئة، وعليه يتم التعرف كذلك على الواحدات أو الأجزاء التي يتكون منها المركب تحت الدراسة. ويوضح شكل 9-18 و 9-19 طيف HMQC لمركبي Ethyl but-2-enoate و الإبسنول Ipsenol.

ز. طيف الرنين المختلط بين البروتون والكربون طويل المدى
Heteronuclear multiple bond connectivity (HMBC)

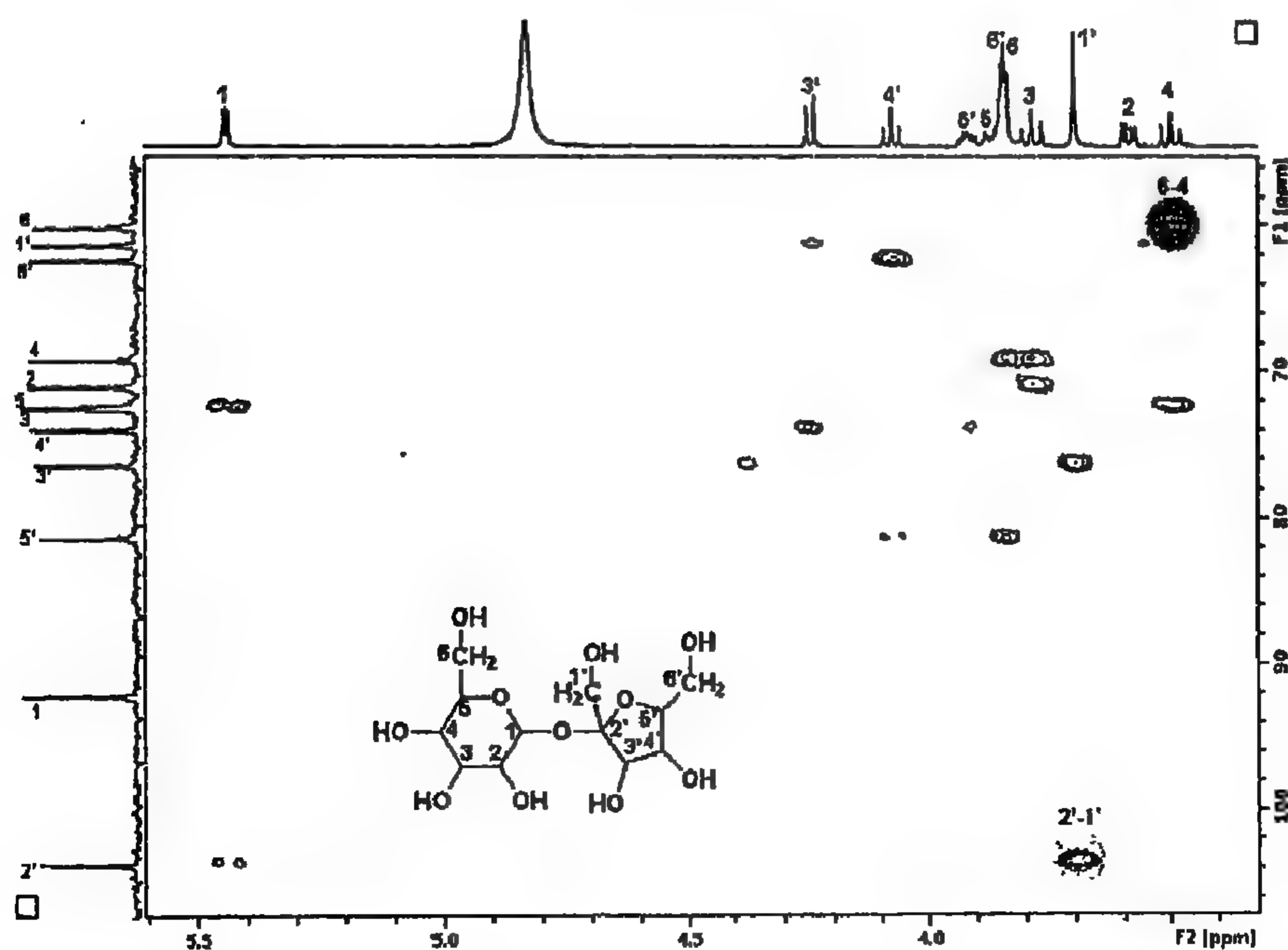
في هذه الطريقة يمكن معرفة ذرات الكربون القريبة من البروتونات والتي تبعد عنها في حدود 2 و 3 وأحياناً أربع راويط ، لذا فهو طريقة مفيدة لمعرفة اين تقع ذرات الكربون التي لا تحمل بروتونات في المركب وكما أنه مفيد جداً في ربط الأجزاء أو الوحدات المختلفة للمركب مع بعضها للتعرف الكامل على المركب كما هو موضح في شكل 9-20.



شكل 9-18. طيف HMQC لمركب Ethyl but-2-enoate .



شكل 9-19. طيف HMQC لمركب الإپسنول Ipsenol.



شكل 9-20. طيف HMBC لمركب السكروز Sucrose.

3. جهاز مطياف الكتلة (Mass Spectroscopy (MS)

جهاز مطياف الكتلة واحد من أهم الأجهزة للتعرف على المركبات الطبيعية الجديدة ، والوظيفة الرئيسية لمطياف الكتلة هو التعرف على الوزن الجزيئي للمركبات ، كما يمكن أن يعطى الصيغة الجزيئية للمركبات مباشرة فى الأجهزة الحديثة وكذلك يعطى معلومات هامة عن طبيعة المجاميع الفعالة الموجودة فى المركبات تحت الدراسة ، وحديثاً بدأ استخدام أجهزة مطياف الكتلة للتعرف الوصفى على المركبات فى مخاليطها وكذلك ككشافات فى أجهزة التحليل المختلفة من الكروماتوجرافى الغازى والكروماتوجرافى السائل.

وتعتمد فكرة أجهزة مطياف الكتلة على قذف العينات بحزمة من الإلكترونات عالية الطاقة السريعة الحركة، ويؤدى إمتصاص الطاقة تحت هذه الظروف إلى انفصال إلكترون أو أكثر من الجزيء أى تحدث عملية تأين للجزيء ionization وتتكون أيونات موجبة ، كما أن إمتصاص الطاقة يؤدى بالإضافة إلى عملية التأين حدوث عملية تكسير للجزيء وتكوين ما يسمى الشظايا fragments ، وعليه يحتوى المخلوط الناتج من معاملة المركب بهذه الحزمة من الإلكترونات عالية الطاقة على مجموعة من الأيونات الموجبة التى تختلف فى نسبة الكتلة (mass (m إلى الشحنة (charge (e) والتى يتم فصلها بعد ذلك باستخدام مجال مغناطيسى أو مجال كهربي وتسجيل نتائج التحليل فى صورة طيف الكتلة mass spectrum . ومن الواضح أن هناك عمليتان أساسيتان تجرى على المركب فى مطياف الكتلة وهما عملية التأين ionization وعملية الفصل والتعرف separation and detection.

وفى طيف مطياف الكتلة للمركبات العضوية يظهر مجموعة من الإشارات الرأسية والمحور الأفقى يوجد عليه نسبة الكتلة إلى الشحنة (m/e) ، أما المحور الرأسى فيمثل الوفرة النسبية abundance أو الكثافة النسبية

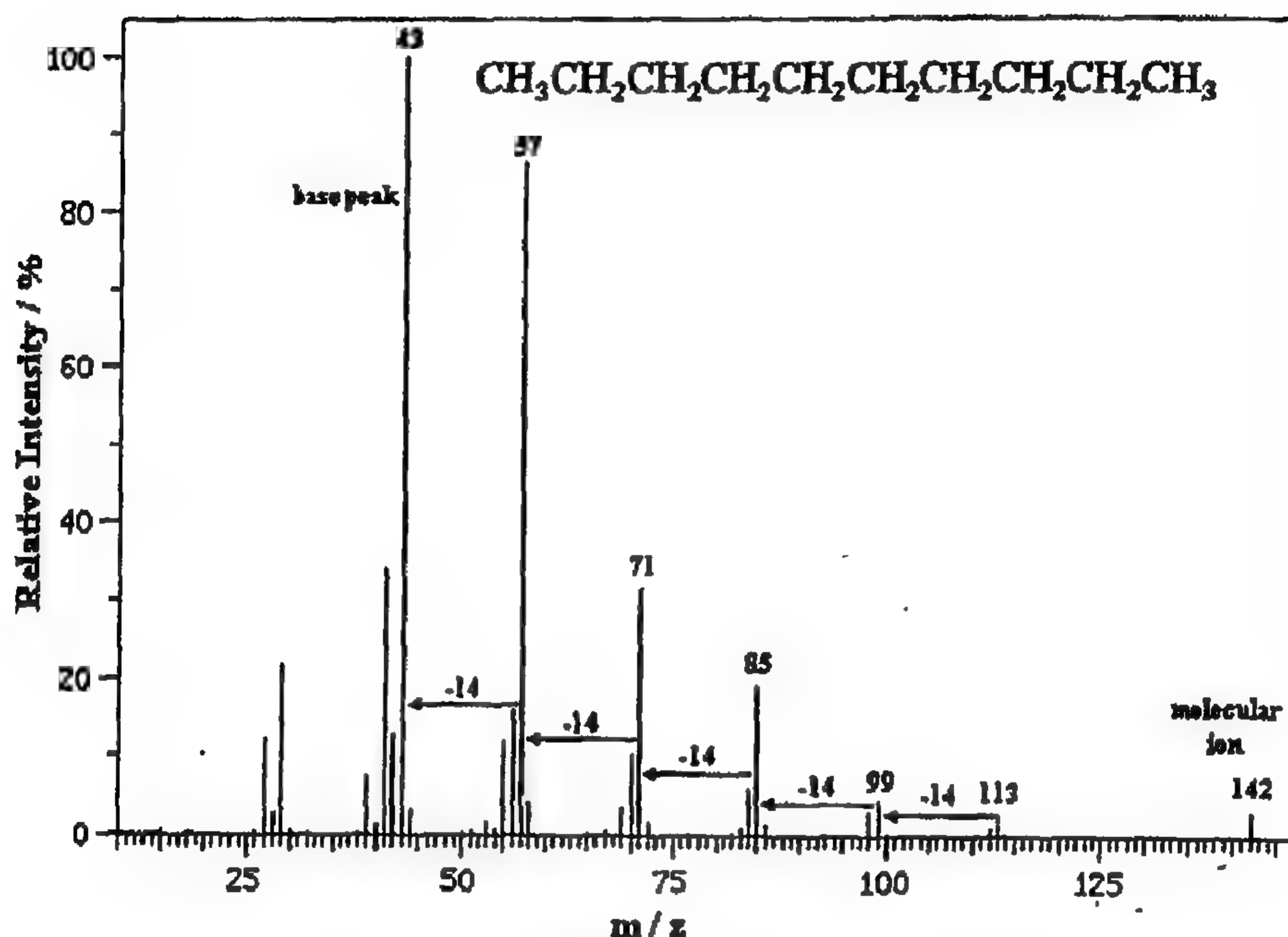
relative intensity وكل إشارة تدل على جزء من كتلة المركب تحت الدراسة. ويتم التعرف على الوزن الجزيئي للمركب (M) من خلال ما يعرف إشارة الأيون الجزيئي molecular ion peak والذي عادة ما يكون في أقصى اليمين في الطيف، وكذلك يوجد ما يسمى بإشارة الأيون القاعدي base peak وهي الإشارة الأكثر كثافة وتدل على أكثر أجزاء المركب ثباتاً. كما يوجد في الطيف بعض الإشارات تدل على وزن جزيئي أعلى من الوزن الجزيئي للمركب بوحدة أو وحدتين $M+1$ و $M+2$ وهذا يرجع إلى وجود النظائر isotopes في المركب تحت الدراسة.

بالإضافة إلى معرفة الوزن الجزيئي والصيغة الجزيئية للمركب تحت الدراسة فإن مطياف الكتلة يعطى معلومات هامة عن المركب مثل نوع المجاميع الفعالة وطبيعة الحلقات الموجودة وهل هي عطرية أو غير عطرية وهل المركبات مشبعة أو غير مشبعة ، وإجمالاً يمكن القول بأن كل مركب عضوى له طيف كتلة مختلف عن الآخر مما يجعل الطيف مميز لكل مركب. وتوضح أشكال 9-21 و 9-22 و 9-23 طيف الكتلة لبعض المركبات العضوية.

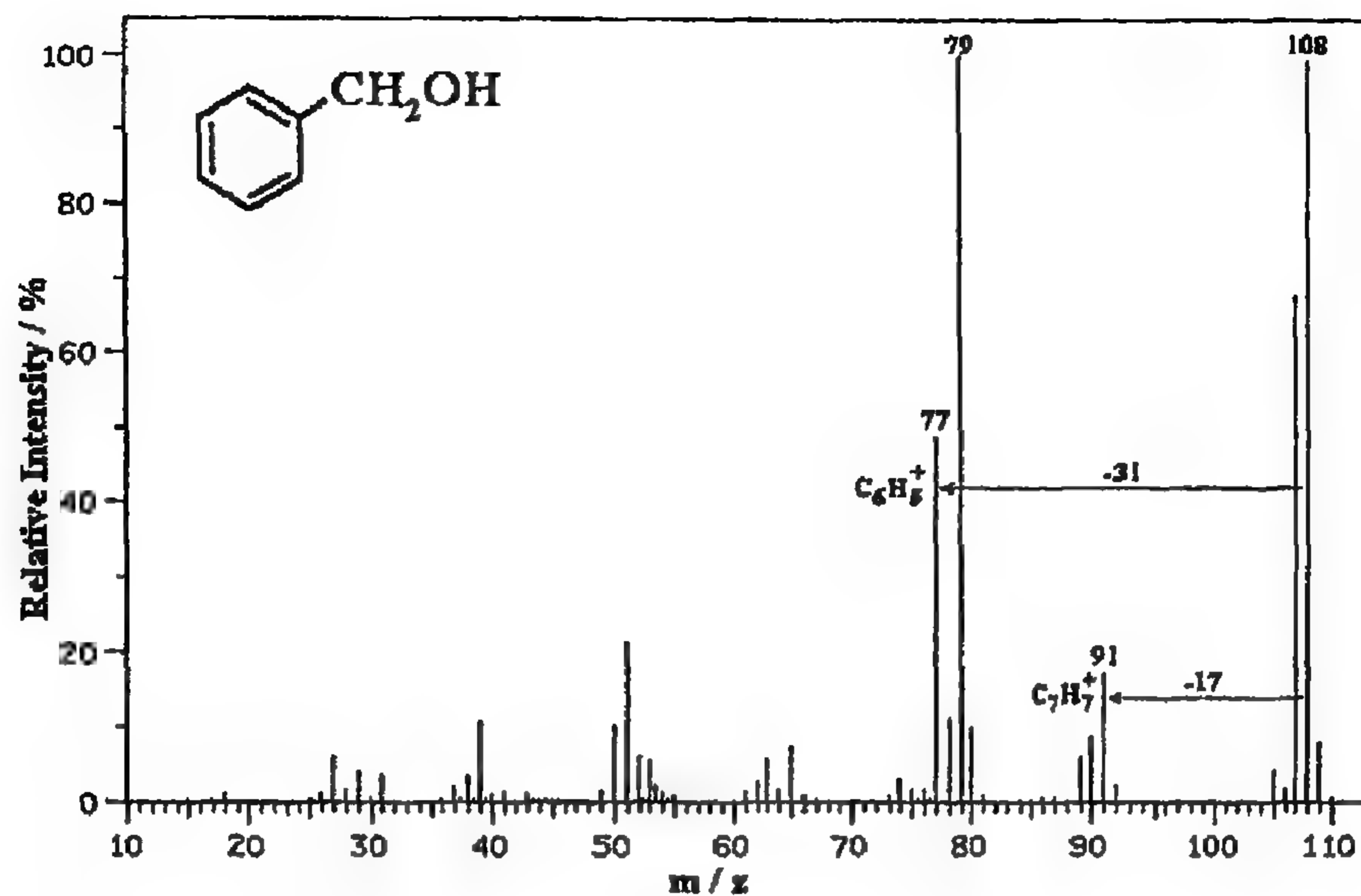
4. جهاز قياس الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrophotometer

يستخدم جهاز قياس الأشعة تحت الحمراء في التعرف على المجاميع الفعالة function groups الموجودة في المركب العضوى مثل مجاميع الهيدروكسيل ومجاميع الكربونيل والأمين والكربوكسيل وغيرها كما يعطى دلالة على وجود الروابط الزوجية والروابط الثلاثية، أحياناً تستخدم قياسات الأشعة تحت الحمراء في التعرف الوصفى على المركبات العضوية.

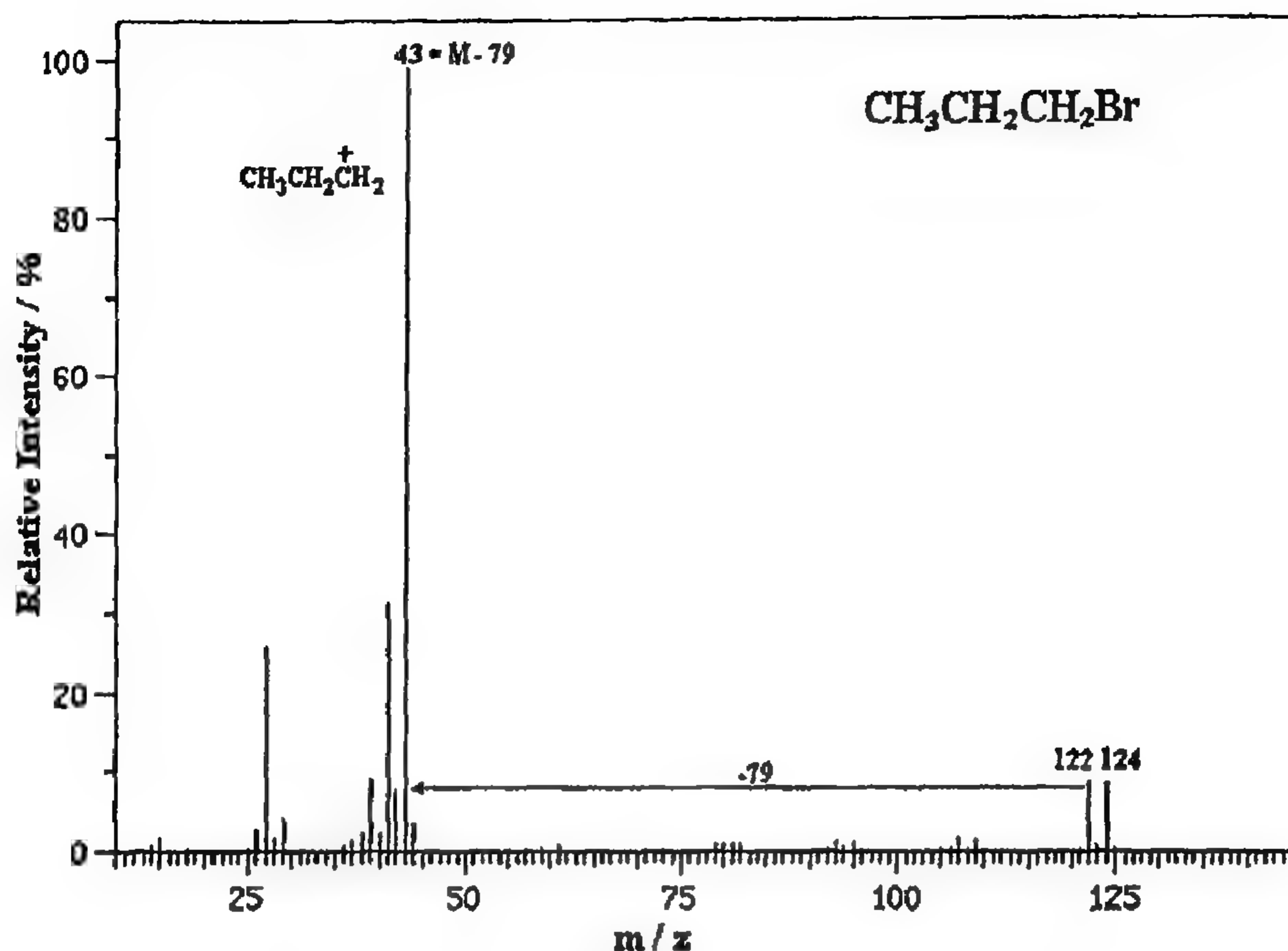
فى قياسات الأشعة تحت الحمراء تتعرض المركبات العضوية للأشعة تحت الحمراء والتي عند إمتصاصها بواسطة الجزيئات تحدث حركات إهتزازية أو إنتقال إهتزازى وهو ينشأ عنه تغير دورى فى طول الروابط تغير دورى فى الزوايا بين الروابط. تتوقف عدد الحركات الإهتزازية



شكل 9-21. مطياف الكتلة لمركب الديكان Decane من الهيدروكربونات المشبعة ويلاحظ فيه الإشارة التي تدل على الوزن الجزيئى عند 142 وحدة مطياف كتلة (amu) وإن كل إشارة تقل عن التي تليها بمقدار 14 أى بمجموعة CH_2 .



شكل 9-22. مطياف الكتلة لمركب كحول البنزائل benzyl alcohol وهو مركب أروماتى ويلاحظ فيه الإشارة التى تدل على الوزن الجزيئى عند 108 وحدة مطياف كتلة (amu).



شكل 9-23. مطياف الكتلة لمركب بروموبروبان Bromopropane ويلاحظ فيه الإشارة التي تدل على الوزن الجزيئي عند 122 وحدة مطياف كتلة (amu) ووجود إشارة عند 124 وحدة مطياف كتلة وذلك لوجود نظير البرومين Br-81 و Br-79 .

في الجزيء على عدد الذرات المكونة له فهي تساوى $3n-6$ في الجزيئات الخطية و $3n-5$ في الجزيئات غير الخطية، حيث n هي عدد ذرات في الجزيئي. ونتيجة لذلك تجد عدد من الإمتصاصات الجزيئية في منطقة الأشعة تحت الحمراء والتي تعبر عن الحركات الإهتزازية والتي يعبر عنها بطيف الأشعة تحت الحمراء Infrared spectrum وتتوقف طاقة الأشعة الممتصة على نوع الذرات وطبيعة الروابط الكيميائية الداخلة في الحركة الإهتزازية. ومن أنواع الحركات الإهتزازية والتي تحدث في الحزيئات العضوية:

التمدد الإهتزازى **Stretching vibration**

ويشمل التغير الدوري في المسافة بين الذرات على طول محور الرابطة، ومنه المتماثل وغير المتماثل symmetrical و unsymmetrical .

الإنحناء الإهتزازى **Bending vibrations**

وتشمل التغير الدورى فى الزوايا بين الروابط ويوجد منه أربع أنواع

أ . حركة متأرجحه Rocking

ب . حركة مقصية Scissoring

ج . حركة تلويح Wagging

د . حركة إلتواء Twisting

طول موجة الأشعة تحت الحمراء يتراوح بين $0.7-500 \mu\text{m}$ وعادة تقاس الأشعة فى هذه المنطقة بوحدات الرقم الموجى (wave number ν) وهى عبارة على مقلوب طول الموجة معبراً عنها بالسنتيمتر وتتراوح بين $20-14000 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu = 1/\lambda_{\text{in cm}}$). وتنقسم هذه المنطقة إلى ثلاث مناطق من الطيف هى:

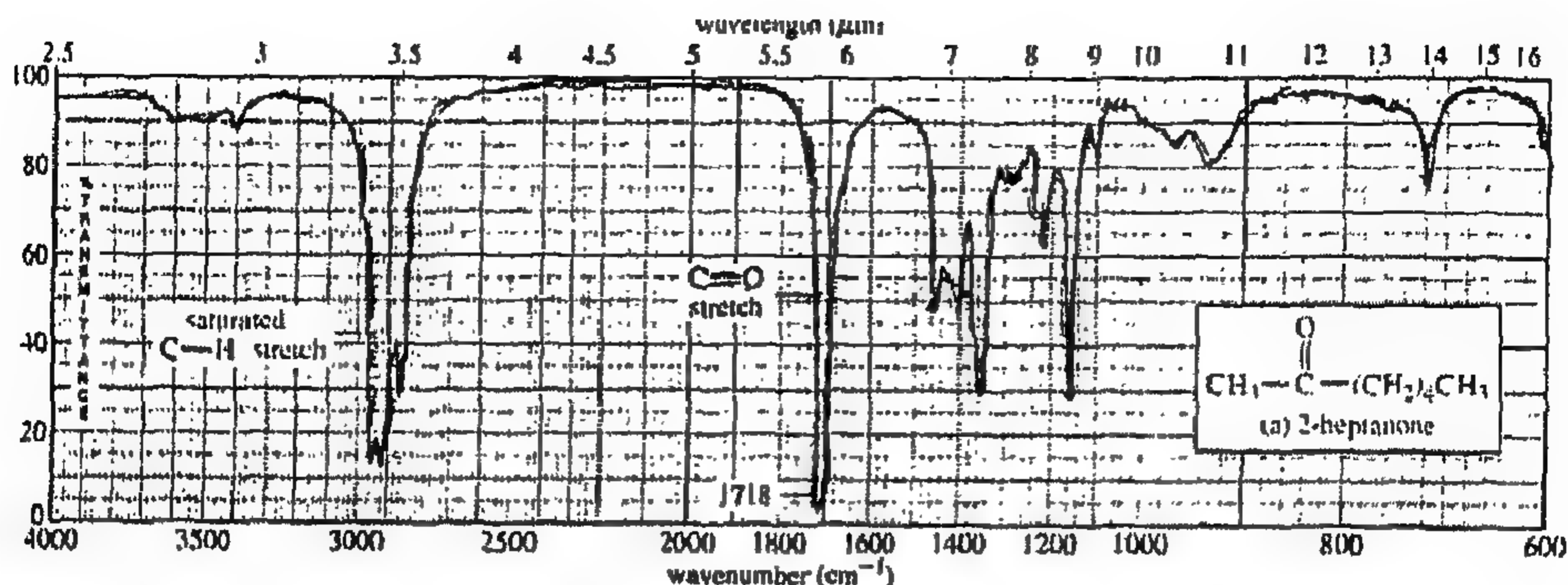
المنطقة	نطاق الأشعة (cm^{-1})
المنطقة القريبة Near IR	4000-14000
المنطقة الوسطى Mid IR	650-4000
المنطقة البعيدة Far IR	20-650

وطاقة الأشعة تتناسب طردياً مع العدد الموجي، وتعتبر منطقة IR الوسطى هي الهامة أو هي الأكثر استخداماً في أجهزة قياس الأشعة تحت الحمراء.

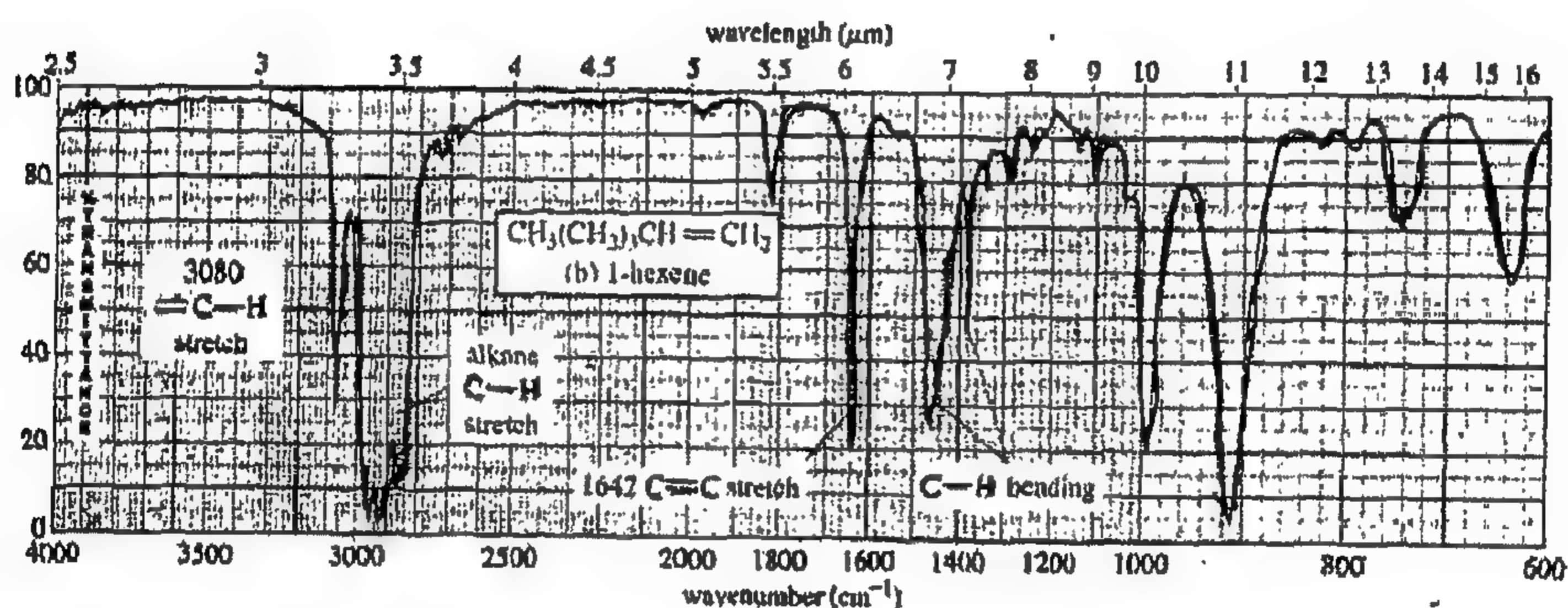
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات العضوية يشمل عدد من الإمتصاصات على ترددات معينة تدل على المجاميع الفعالة في المركب وينقسم الطيف إلى منطقتين، المنطقة الأولى هي منطقة المجاميع الفعالة function groups وهي تتراوح بين $1500-4000\text{ cm}^{-1}$ والمنطقة الثانية هي منطقة البصمة fingerprint وهي تتراوح $400-1500\text{ cm}^{-1}$ وهي المنطقة المميزة لكل مركب وتستخدم في التحليل الوصفي أو التعرف الوصفي على المركبات. لكل مجموعة فعالة مدى معين من التردد تمتص عنده ويوجد جداول توضح هذه القيم كما في جدول 9-3، كما يوضح أشكال 9-24 و 9-25 و 9-26 أطياف الأشعة تحت الحمراء لبعض المركبات العضوية.

جدول 9-3. إمتصاصات الأشعة تحت الحمراء المميزة لمجاميع المركبات العضوية

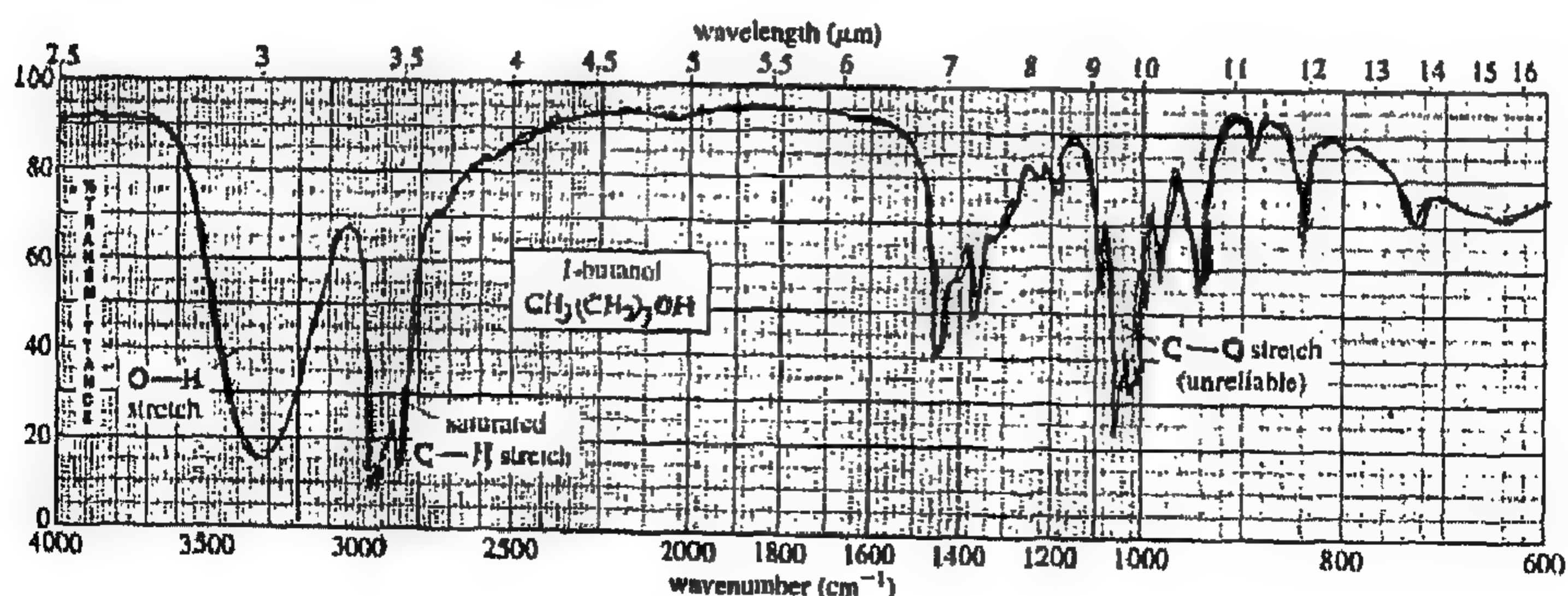
Group المجموعة الفعالة	Frequency range (cm ⁻¹) مدى التردد	Intensity قوة الإمتصاص
Alkyl C-H (stretching) Isopropyl, -CH(CH ₃) ₂ <i>tert</i> -Butyl, -C(CH ₃) ₃	2853-2962 1380-1385 1365-1370 1385-1395 ~1365	قوى إلى متوسط قوى قوى متوسط قوى
Alkenyl C-H (stretching) C=C (stretching) R-CH=CH ₂ R ₂ -C=CH ₂ <i>cis</i> -R-CH=CHR <i>trans</i> -R-CH=CHR	3010-3095 1620-1680 985-1000 & 905-920 880-900 675-730 960-975	متوسط متغير قوى قوى قوى قوى
Alkynyl ≡C-H (stretching) C≡C (stretching)	~3300 2100-2260	قوى متغير
Aromatic Ar-H C-H	~3300 690-710	متغير قوى جداً
O-H (stretching) Alcohols Alcohols, Phenols Carboxylic acid	3590-3650 3200-3550 2500-3000	متغير وحاد عريض وقوى متغير وعريض
C=O (stretching) Aldehydes Ketones Esters Carboxylic acids Amides	1600-1780 1690-1740 1680-1750 1735-1750 1710-1780 1630-1690	قوى قوى قوى قوى قوى قوى
N-H	3300-3500	متوسط
C≡N	2220-2260	متوسط



شكل 9-24. طيف الإشعة تحت الحمراء لمركب 2-هبتانون
heptanone.



شكل 9-25. طيف الإشعة تحت الحمراء لمركب 1-هيكسين
1-hexene.



شكل 9-26. طيف الإشعة تحت الحمراء لمركب 1-بيوتانول
1-butanol.

5. جهاز قياس الأشعة فوق البنفسجية والأشعة المرئية Ultraviolet (UV)/Visible Light (Vis) Spectrophotometer

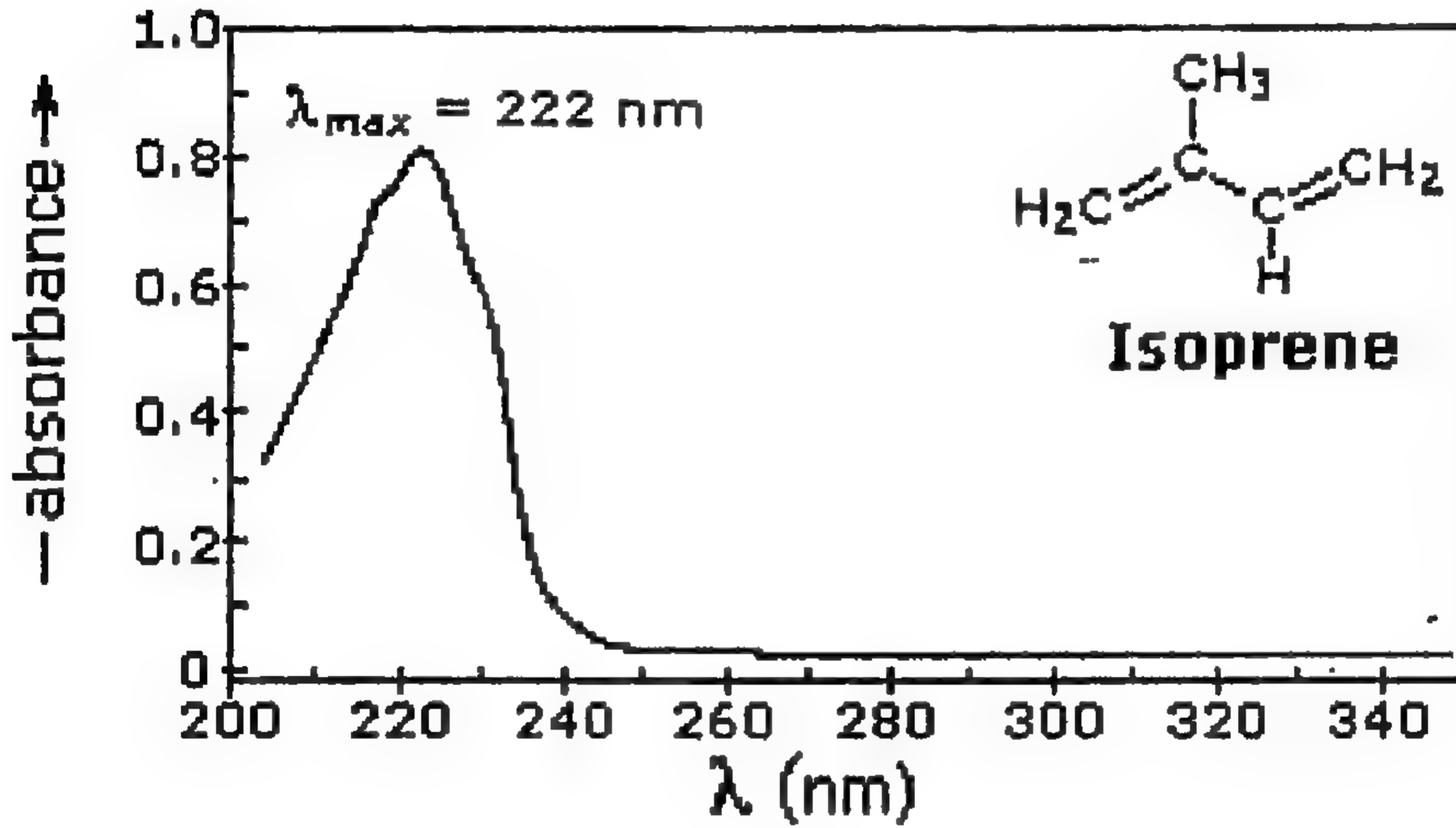
الهدف الأساسى من قياسات الأشعة فى المدى المرئى ومدى الأشعة فوق البنفسجية هو التعرف على وجود أو عدم وجود روابط غير مشبعة سواء كانت زوجية أو ثلاثية، وهل هذه الروابط معزولة أو موجودة فى نظام متبادل conjugated system. كما تستخدم قياسات الأشعة فى هذا المدى كذلك فى التقدير الكمي للمركبات أو معرفة تركيز المركبات فى محاليلها وكذلك تقدير بعض الثوابت الطبيعية الهامة المميزة للمركبات مثل طول الموجة λ_{max} والإمتصاص الجزيئى (Molar absorptivity (ϵ). ويتم حساب الإمتصاص الجزيئى من المعادلة الآتية:

$$\epsilon = A/bc$$

حيث A هى شدة الإمتصاص عند طول الموجة العظمى λ_{max} ، b طول خلية القياس ، c تركيز العينة بالمول فى اللتر (مولر). وتقسم المركبات على حسب قيمة ϵ إلى مركبات ضعيفة الإمتصاص Weak absorbance ولها قيمة فى حدود 1000 ومركبات متوسطة الإمتصاص Medium absorbance ولها قيمة فى حدود 5000 ومركبات قوية الإمتصاص Strong absorbance ولها قيمة فى حدود 10000. فمثلاً مركب 2,5-Dimethyl-2,4-hexadiene تكون البيانات الخاصة به من التحليل هى كالتالى: (13,000) 242.5 (ϵ) λ_{max} nm (UV (MeOH)، أى أن عند قياس هذا المركب فى مذيب الميثانول كانت له طول موجة قصوى هو 242.5 نانومتر وأن قيمة ϵ له 13000.

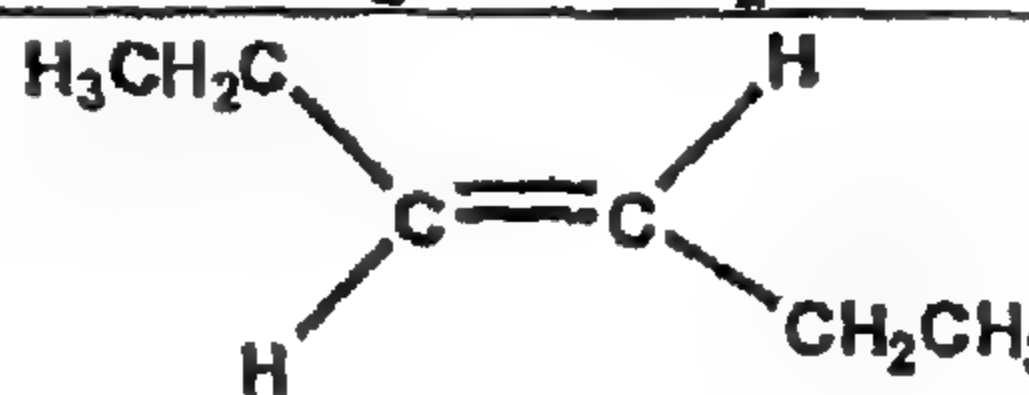

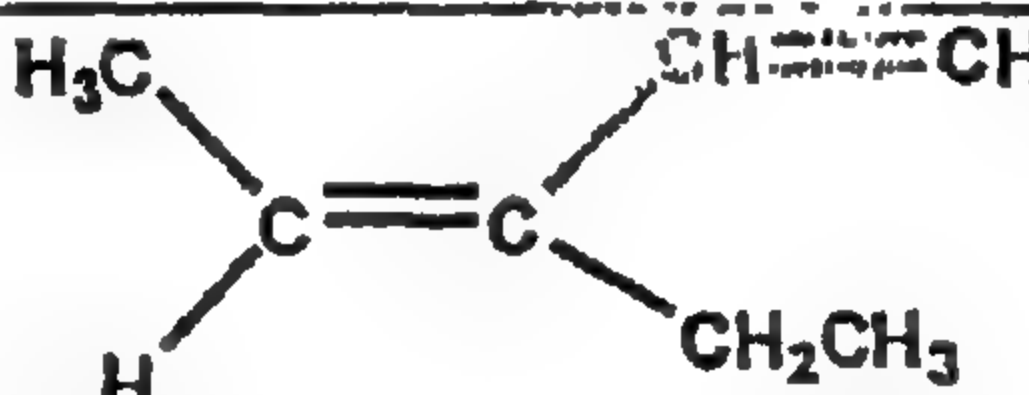
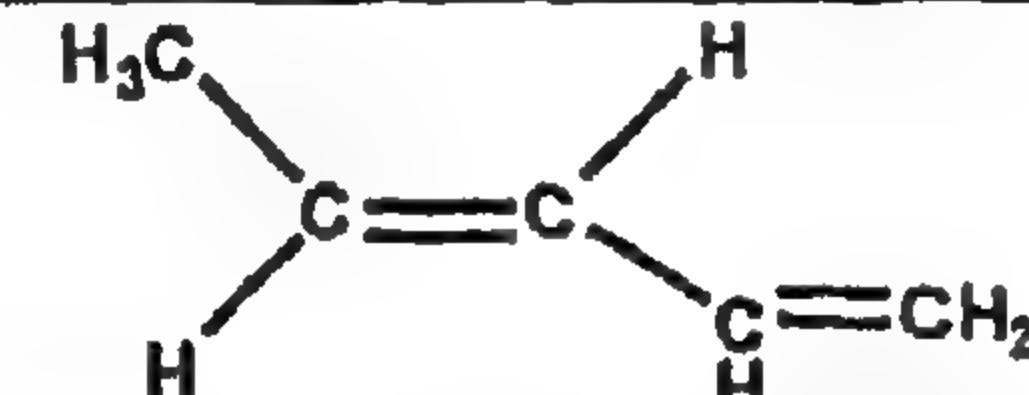

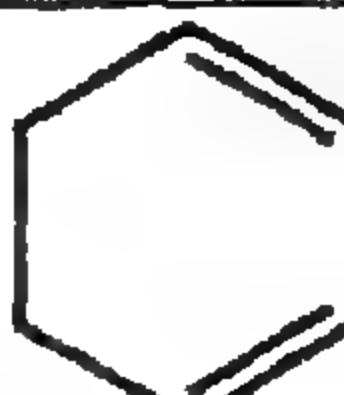
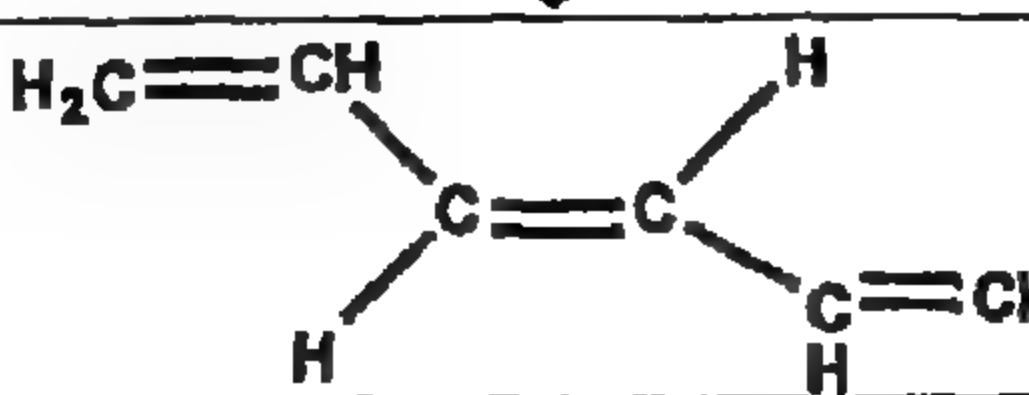
فى القياسات الطيفية فى مجال الإشعة فوق البنفسجية والضوء المرئى فعند تعرض الجزيئات للأشعة فإن الجزيئات يحدث لها إثارة وتنتقل الإلكترونات

من المدار الرابط إلى المدار غير الرابط وكمية الطاقة الممتصة وطول الموجة الذي يحدث عندها الإمتصاص يتوقف على طبيعة المركب ونوع الروابط الموجودة ونوع الحلقات الموجودة. والطيف الناتج يعطى معلومات عن طول الموجة العظمى للإمتصاص وشدة الإمتصاص كما هو موضح فى شكل 9-27 لطيف مركب الأيزوبرين isoprene. وطيف الإمتصاص لبعض المجاميع والمركبات العضوية والمذيبات موضحة فى جدول 9-4.



شكل 9-27. طيف الأشعة فوق البنفسجية لمركب الأيزوبرين isoprene.

جدول 9-4. طيف الإمتصاص لبعض المركبات العضوية التي تحتوى راوبط زوجية وثلاثية معزولة أو متبادلة

Compound	Structure	λ_{\max}	ϵ_{\max}
Ethene	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	171	15530
<i>trans</i> -3-hexene		184	10000
cyclohexene		182	7600
1-Octene	$\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_5\text{HC}=\text{CH}_2$	177	12600
1-Octyne	$\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_5\text{C}\equiv\text{CH}$	185	2000
1,3-Butadiene	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	217	21000
<i>cis</i> -1,3-pentadiene		223	22600
<i>trans</i> -1,3-pentadiene		223.5	23000
1-Buten-3-yne	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$	228	7800
1,4-Pentadiene	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	178	17000
1,3-Cyclopentadiene		239	3400
1,3-cyclohexadiene		256	8000
<i>trans</i> -1,3,5-hexatriene		247	50000

المراجع

الأعسر ، ع. م. أ. التحليل الطيفي للأنظمة الكيميائية والبيوكيميائية، درا البحر الأبيض المتوسط للنشر، القاهرة 1987.

Abraham, R. J. and Loftus, P., *Proton and Carbon-13 NMR Spectroscopy—An Integrated Approach*, Heyden, London, 1980.

Alpert, N. L., Keiser A. E. and Szymanski, IR: *Theory and Practice of Infrared Spectroscopy*, Plenum press, New York, 1973.

Andrew, E. R., in *Nuclear Magnetic Resonance*, Cambridge University Press, London, 1955, p 141.

Becker, E.D., *High Resolution NMR: Theory and Chemical Application, 3rd Edition*, Academic Press, San Diego, CA, 1999.

Benn, R. and Gunther, H., Modern pulse methods in high resolution NMR spectroscopy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 22, 350, 1983.

Berger S. and Braun S., *200 and More NMR Experiments*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2004.

Conley R. T., *Infrared Spectroscopy*, 2nd Allyn and Boccon, Boston, 1972.

Berger S., Sicker D., *Classics In Spectroscopy* (Isolation and Structure Elucidation of Natural Products), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2009.

Bross-Walch, N., Kühn, T., Moskau, D., and Zerbe, O., Strategies and tools for structure determination of

natural products using modern methods of NMR spectroscopy, *Chem. Biodiversity*, 2, 147, 2005.

Claridge, T. D. W., *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1999.

Croasmun, W. R. and Carlson, R. M. K., Eds., *Two Dimensional NMR Spectroscopy—Applications for Chemists and Biochemists, 2nd Edition*, VCH, New York, 1994.

Derome, A. E., The use of N.M.R. spectroscopy in the structure determination of natural products: Two dimensional methods, *Nat. Prod. Rep.*, 6, 111, 1989.

Field, L. R., Fundamental aspects of NMR spectroscopy, in *Analytical NMR*, Field, L.R. and Sternhell, S., Eds., John Wiley, Chichester, 1989.

Friebolin, H., *Basic One and Two Dimensional NMR Spectroscopy, 4th Edition*, VCH, Weinheim, 2005.

Gunther, H., *NMR Spectroscopy, 2nd Edition*, Wiley, Sussex, 1994.

Hore, P. J., *Nuclear Magnetic Resonance*, Oxford University Press, Oxford, 1995.

Jaffe H. H. and Orchin M., *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy*, John Wiley and Sons, New York, 1964.

Keeler, J., Two dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy, *Chem. Soc. Rev.*, 19, 381, 1990.

Keeler, J., *Understanding NMR Spectroscopy*, Wiley, 2006.

- Kessler, H., Gehrke, M., and Griesinger, C., Two dimensional NMR spectroscopy: Background and overview of the experiments, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 27, 490, 1988.
- Levine, I. N., *Molecular Spectroscopy*, Wiley-Interscience, New York, 1975.
- MacLafferty, F., W. and Turecek, F., *Interpretation of Mass Spectra*, Mill Valley, California, 1993.
- Macomber, R. S., *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*, Wiley, New York, 1997.
- Martin, G. E. and Crouch, R. C., Inverse-detected two dimensional methods: Applications in natural products chemistry, *J. Nat. Prod.*, 54, 1, 1991.
- Martin, G. E. and Zektzer, A. S., *Two Dimensional NMR Methods for Establishing Molecular Connectivity. A Chemist's Guide to Experimental Selection, Performance and Interpretation*, VCH, New York, 1988.
- Morris, G. A., Modern NMR techniques for structure elucidation, *Magn. Reson. Chem.*, 24, 371, 1986.
- Pretsch, E. and Clerc, J. T., *Spectra Interpretation of Organic Compounds*, Weinheim, VCH, 1997.
- Sadler, I. H., The use of N.M.R. spectroscopy in the structure determination of natural products: One dimensional methods, *Nat. Prod. Rep.*, 5, 101, 1988.
- Sanders, J. K. M. and Hunter, B. K., *Modern NMR Spectroscopy—A Guide for Chemists, 2nd Edition*, Oxford University Press, Oxford, 1993.

Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill T. C.,
Spectroscopic Identification of Organic Compounds,
3th ed., John Wiley and Sons, New York , 1974.

نبذة عن المؤلف

الأستاذ الدكتور / سمير عبد العظيم محمد عبد الجليل



نبذة عن الكتاب

هذا الكتاب هو أول مرجع شامل باللغة العربية في مجال كيمياء المنتجات الطبيعية النباتية يتناول الجديد في كل الموضوعات التي تخص هذا المجال بداية من كيفية اختيار النباتات للدراسة، ومروراً بطرق الاستخلاص للمكونات النباتية، وطرق عزل وتنقية المركبات الطبيعية النباتية، والتعرف على التركيب الكيميائي للمركبات الطبيعية باستخدام طرق التحليل الطيفي، كما يحتوي الكتاب على معلومات وافية عن كيمياء وأقسام المركبات الطبيعية النباتية وكيفية تغليتها داخل النبات ووظائفها داخل وخارج النباتات، كما يعرض الكتاب الاستخدامات الطبية والزراعية للعديد من النباتات والمركبات الطبيعية المعزولة منها.

- من مواليد محافظة البحيرة في ١٣-٦-١٩٦٩م
- بكالوريوس العلوم الزراعية (تخصص كيمياء المبيدات) - كلية الزراعة - جامعة الإسكندرية في عام ١٩٩١م.
- ماجستير العلوم الزراعية في كيمياء المنتجات الطبيعية - كلية الزراعة - جامعة الإسكندرية في ١٩٩٥م.
- دكتوراة فلسفة العلوم الزراعية في كيمياء المنتجات الطبيعية - كلية الزراعة - جامعة الإسكندرية - و كلية العلوم - جامعة كاجوشيما - اليابان في ٢٠٠١م.
- عضوية الإشراف المشترك لجامعة كاجوشيما - اليابان من ١٩٩٩ إلى ٢٠٠١م.
- باحث زائر لكلية العلوم - جامعة كاجوشيما - اليابان من ٢٠٠١ إلى ٢٠٠٢م.
- عضو منحة الهيئة اليابانية لتطوير العلوم JSPS
- بكلية الزراعة - جامعة كاجوشيما من ٢٠٠٢ إلى ٢٠٠٤م.
- أستاذ زائر لمعهد العلوم الصيدلانية والبيولوجية بجامعة هايتشرش هاين دوسيلدورف - ألمانيا ٢٠٠٨م.
- أستاذ زائر وعضو منحة الهيئة اليابانية لتطوير العلوم JSPS
- بكلية الزراعة - جامعة كاجوشيما من ٢٠٠٩ إلى ٢٠١٠م.
- حاصل على جائزة الدولة التشجيعية في العلوم الزراعية ٢٠٠٥ وجائزة جامعة الإسكندرية للتشجيع العلمي في العلوم الزراعية ٢٠٠٨.
- قام بدراسة كيمياء والفاعلية البيولوجية لأكثر من ٤٠ نباتاً على الألفات الزراعية وآفات الصحة العامة.
- قام بعزل والتعرف على أكثر من ١٠٠ مركب طبيعي من النباتات المصرية والإفريقية والإسيوية.
- له أكثر من ٧٠ بحثاً في الدوريات والمجلات العلمية العالمية والمحلية المتخصصة في كيمياء المنتجات النباتية والمبيدات ومكافحة الآفات.
- شارك في عشرات المؤتمرات العلمية الدولية والمحلية والإقليمية المتخصصة في كيمياء المنتجات الطبيعية وتطبيقاتها.

Bibliotheca Alexandrina



1212758

